Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

CSA836303

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

PCT

10-95344

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-095344- -00000-0000
Fecha: 2010-08-04 17:25:24 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 554

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPUESTOS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 498/10**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED**

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA Y ESSEX, REINO UNIDO

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

Titul. Cw. Pulmagen
06-09-2010
V. Ew

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-095344- -00000-0000
Fecha: 2010-08-04 17:25:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 554

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED** Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia y 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR, Reino Unido. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia y Essex, Reino Unido. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ALCARAZ, Lilian; BAILEY, Andrew; BULL, Richard, James; JOHNSON, Timothy; KINDON, Nicholas, David; LISTER, Andrew, Stuart; ROBBINS, Andrew, James; STOCKS, Michael, John y TEOBALD, Barry, John. Dirección: AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH y Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR. Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/000298 Fecha: 04/02/09

Publicación Internacional No. WO 2009/098448 A1 Fecha: 13/08/09

⑥ Título (54) **"COMPUESTOS"** (C6531)

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 498/10

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

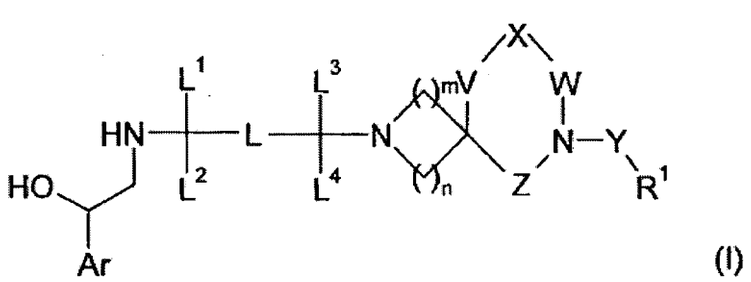
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	06/02/08	0802192.5
GB	09/12/08	0822437.0

⑨ Comprobante de Pago No. 10-48.203 **Fecha:** 15 de Junio de 2010

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal. (Poder AstraZeneca AB)
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, documento de notificación de registro de cambio de nombre del solicitante PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED, documentos de notificaciones de registro de cambio de dirección de los inventores (8) y solicitud de corrección en el nombre de los inventores JOHNSON, TIMOTHY Y TEOBALD, BARRY, JOHN con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,203
FECHA : JUNIO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-095344- -00000-0000
Fecha: 2010-08-04 17:25:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 554

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52817752	15/06/2010	17,406,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

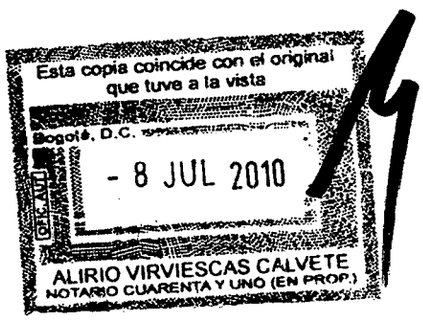
El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**



Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 8 JUL 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello

   Aparece el Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma

    E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 8 JUL 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

250168
COTEJADA CON EL ORIGINAL
NO TIENE FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 8 JUL 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció Simon Richard Reeves, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es firmante autorizado de, **AstraZeneca AB,** la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suecia, domiciliada en la ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Suecia, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suecia;

que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Stockholm, con fecha Oct. 31/1913 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 8 JUL 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004, personally came Simon Richard Reeves to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the a duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,** the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Sweden legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Sweden;

that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at STOCKHOLM, under date of 31 October 1913, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. [illegible]
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
England

7

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
   timbre:

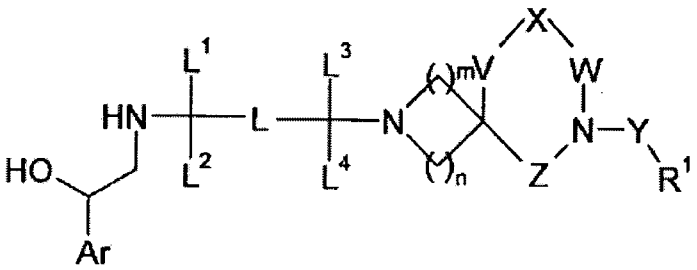
FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
- 8 JUL 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N. PROP.)



(I)

REPUBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN NÚMERO 3591 DE 2007
(30 OCT. 2007)

Por la cual se archiva un expediente

Radicación No. 07077727

LA SUPERINTENDENTE DELEGADA PARA LA PROTECCIÓN DEL CONSUMIDOR-(E)

En ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas por los Decretos 2153 de 1992, 3466 de 1982, artículo 3 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que ante esta Superintendencia, el día 31 de julio de 2007 fue presentada una queja por parte de la señora Flor Alba Sánchez Otalora, en contra del establecimiento Pat Motor de propiedad del señor Gustavo Echeverry, por la presunta violación a las normas de protección al consumidor contenidas en el Decreto 3466 de 1982, con

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 04-08-10

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
0802192.5	06-02-08	GB
0822437.0	09-12-08	GB

(51) Int Cl: C07D 498/10

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED**

(72) Inventor(es): ALCARAZ, Lilian; BAILEY, Andrew; BULL, Richard, James; JOHNSON, Timothy; KINDON, Nicholas, David; LISTER, Andrew, Stuart; ROBBINS, Andrew, James; STOCKS, Michael, John y TEOBALD, Barry, John.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-09-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04-02-09
No. de solicitud: ***PCT/GB2009/000298***

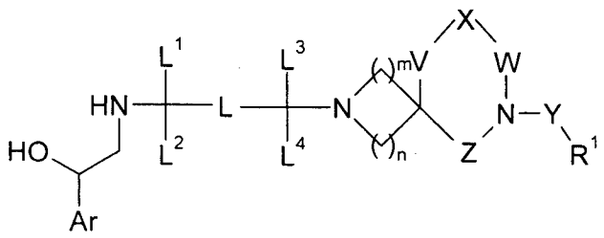
(87) Publicación internacional
Fecha: ***13-08-09***
N° publicación: ***WO 2009/098448 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula I



(I)

donde Ar representa un grupo de unión β-adrenoceptor;

L representa un enlazador que comprende una cadena de hidrocarbilos lineal o ramificada de hasta 15 átomos de carbono;

donde hasta tres de los átomos de carbono en la cadena están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$, y donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$;

donde pueden reemplazarse hasta cinco átomos de carbono de la cadena con grupos independientemente seleccionados de O, NR^{45}, S, S(O), $S(O)_2$, C(O)O, OC(O), $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$, $NR^{50}C(O)NR^{51}$, $NR^{52}S(O)_2NR^{53}$, $OC(O)NR^{54}$, $NR^{55}C(O)O$, siempre que cualquiera de dichos grupos en la cadena se separen con al menos 2 átomos de carbono; y

donde hasta seis átomos de carbono de la cadena pueden formar parte de un anillo mono o bicíclico, alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, anillo que comprende hasta 10 átomos en el anillo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$, y donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$;

y la cadena puede comprender hasta tres de dichos anillos cada uno seleccionado independientemente;

donde R^{56}, R^{65} y R^{69} cada uno representa independientemente alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$; y

R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{70}, R^{71}, R^{72} y R^{73} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}; o cualquiera de R^{57} y R^{58}, R^{59} y R^{60}, R^{61} y R^{62} o R^{71} y R^{72}, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede comprender hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6}; y

donde la cadena adicionalmente puede comprender hasta tres enlaces dobles carbono-carbono;

donde la cadena adicionalmente puede comprender hasta tres enlaces triples carbono-carbono;

L^1 y L^2 representan independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6};

L^3 y L^4 representan independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6};

además L^1 y/o L^3 pueden estar enlazados a los átomos de carbono de la cadena de hidrocarbilos en el enlazador L para formar anillos alifáticos de hasta 6 átomos en el anillo, donde cada anillo puede comprender hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R^1 representa un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC_{1-7} o cicloalquiloC_{3-8} (en cada uno de los cuales el alquiloC_{1-7} y cicloalquiloC_{3-8} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta seis sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, cada uno de los anillos fenilo, de los anillos heteroalifáticos de 4 a 8 miembros, de los anillos alifáticos de 3 a 8 miembros o los anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, ciano, nitro, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$;

o R^1 representa un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta10 átomos y que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} donde el alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$;

o R^1 además representa una cadena de alquiloC_{1-6} donde pueden reemplazarse uno o dos de los átomos de carbono con O, S o N y

donde R^1 puede sustituirse con hasta tres cadenas de alquiloC_{1-3} y dos de esas cadenas pueden unirse para formar una cadena de cicloalquiloC_{3-8} donde las cadenas de alquiloC_{1-3} y cicloalquiloC_{3-8} pueden estar opcionalmente sustituidos hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, y

donde la cadena de alquiloC_{1-6} además está opcionalmente sustituida con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, y donde cada anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-7}$ o cicloalquiloC$_{3-7}$ (en cada uno de los cuales el alquiloC$_{1-7}$ y cicloalquiloC$_{3-7}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta seis sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, cada uno de los anillos fenilo, anillos heteroalifáticos de 4 a 8 miembros, anillos alifáticos de 3 a 8 miembros o anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

o la cadena de alquiloC$_{1-6}$ puede sustituirse con un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta 10 átomos y que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo pueden estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

R^5, R^{14} y R^{18} representan independientemente alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$; y

R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21} y R^{22} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$; o cualquiera de R^6 y R^7, R^8 y R^9, R^{10} y R^{11}, o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{1-6}$ y alcoxiC$_{1-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{1-6}$ o alcoxiC$_{1-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

X representa O, S, $S(O)_o$ o $CR^{25}R^{26}$;

m = 0, 1, 2 ó 3;

n = 1, 2, 3 ó 4; siempre que m + n sea mayor de o igual a 2;

o = 1, 2;

W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ o $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$;

V y Z representan independientemente un enlace, $CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$, siempre que cuando X representa O, S, o $S(O)_o$ entonces m, V y Z son tales que todos los heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, cuando V es un enlace entonces m no es 0, Z no es un enlace);

Y representa CO, $CONR^{43}$, SO_2 o SO_2NR^{44};

R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38} R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor o alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$; y cuando no representan hidrógeno o flúor, R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, R^{31} y R^{32}, R^{33} y R^{34}, R^{35} y R^{36}, R^{37} y R^{38}, R^{39} y R^{40} o R^{41} y R^{42} junto con el átomo de carbono al que ambos están conectados, pueden formar adicionalmente un anillo alifático de 3 a 6 miembros;

R^{43} y R^{44} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 04-08-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 498/10

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED**

(72) Inventor(es): ALCARAZ, Lilian; BAILEY, Andrew; BULL, Richard, James; JOHNSON, Timothy; KINDON, Nicholas, David; LISTER, Andrew, Stuart; ROBBINS, Andrew, James; STOCKS, Michael, John y TEOBALD, Barry, John.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	0802192.5	06-02-08	GB
	0822437.0	09-12-08	GB

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06-09-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04-02-09
No. de solicitud: ***PCT/GB2009/000298***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***13-08-09***
N° publicación: ***WO 2009/098448 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS**

10

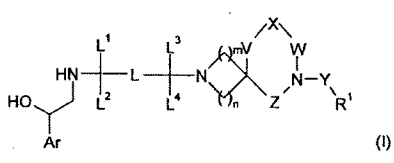
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 04-08-10
(51) Clasificación Internacional: C07D 498/10
(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED**
(72) Inventor(es): ALCARAZ, Lilian; BAILEY, Andrew; BULL, Richard, James; JOHNSON, Timothy; KINDON, Nicholas, David; LISTER, Andrew, Stuart; ROBBINS, Andrew, James; STOCKS, Michael, John y TEOBALD, Barry, John.
(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	0802192.5	06-02-08	GB
	0822437.0	09-12-08	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-09-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04-02-09
No. de solicitud: ***PCT/GB2009/000298***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***13-08-09***
No. Publicación : ***WO 2009/098448 A1***



(I)

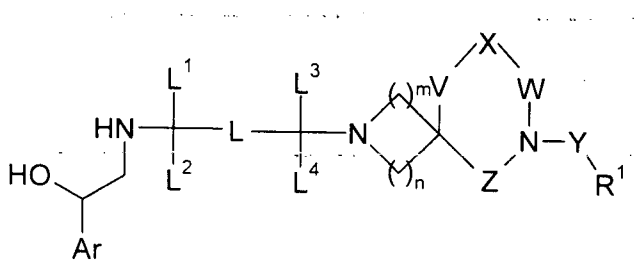
(54) Titulo:

COMPUESTOS

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula I



(I)

donde Ar representa un grupo de unión β-adrenoceptor;

L representa un enlazador que comprende una cadena de hidrocarbilos lineal o ramificada de hasta 15 átomos de carbono;

donde hasta tres de los átomos de carbono en la cadena están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$, y donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$;

donde pueden reemplazarse hasta cinco átomos de carbono de la cadena con grupos independientemente seleccionados de O, NR^{45}, S, S(O), $S(O)_2$, C(O)O, OC(O), $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$, $NR^{50}C(O)NR^{51}$, $NR^{52}S(O)_2NR^{53}$, $OC(O)NR^{54}$, $NR^{55}C(O)O$, siempre que cualquiera de dichos grupos en la cadena se separen con al menos 2 átomos de carbono; y

donde hasta seis átomos de carbono de la cadena pueden formar parte de un anillo mono o bicíclico, alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, anillo que comprende hasta 10 átomos en el anillo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$, y donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$;

y la cadena puede comprender hasta tres de dichos anillos cada uno seleccionado independientemente;

donde R^{56}, R^{65} y R^{69} cada uno representa independientemente alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$; y

R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{70}, R^{71}, R^{72} y R^{73} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$; o cualquiera de R^{57} y R^{58}, R^{59} y R^{60}, R^{61} y R^{62} o R^{71} y R^{72}, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede comprender hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$; y

donde la cadena adicionalmente puede comprender hasta tres enlaces dobles carbono-carbono;

donde la cadena adicionalmente puede comprender hasta tres enlaces triples carbono-carbono;

L^1 y L^2 representan independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$;

L^3 y L^4 representan independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$;

además L^1 y/o L^3 pueden estar enlazados a los átomos de carbono de la cadena de hidrocarbilos en el enlazador L para formar anillos alifáticos de hasta 6 átomos en el anillo, donde cada anillo puede comprender hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R^1 representa un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-7}$ o cicloalquiloC$_{3-8}$ (en cada uno de los cuales el alquiloC$_{1-7}$ y cicloalquiloC$_{3-8}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta seis sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, cada uno de los anillos fenilo, de los anillos heteroalifáticos de 4 a 8 miembros, de los anillos alifáticos de 3 a 8 miembros o los anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno. hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, ciano, nitro, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

o R^1 representa un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta10 átomos y que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

o R^1 además representa una cadena de alquiloC$_{1-6}$ donde pueden reemplazarse uno o dos de los átomos de carbono con O, S o N y

donde R^1 puede sustituirse con hasta tres cadenas de alquiloC$_{1-3}$ y dos de esas cadenas pueden unirse para formar una cadena de cicloalquiloC$_{3-8}$ donde las cadenas de alquiloC$_{1-3}$ y cicloalquiloC$_{3-8}$ pueden estar opcionalmente sustituidos hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, y

donde la cadena de alquiloC$_{1-6}$ además está opcionalmente sustituida con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, y donde cada anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente

anillo alifático de 3 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, cada uno de los anillos fenilo, anillos heteroalifáticos de 4 a 8 miembros, anillos alifáticos de 3 a 8 miembros o anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

o la cadena de alquiloC$_{1-6}$ puede sustituirse con un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta 10 átomos y que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo pueden estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

R^5, R^{14} y R^{18} representan independientemente alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$; y

R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21} y R^{22} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$; o cualquiera de R^6 y R^7, R^8 y R^9, R^{10} y R^{11}, o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{1-6}$ y alcoxiC$_{1-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{1-6}$ o alcoxiC$_{1-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

X representa O, S, $S(O)_o$ o $CR^{25}R^{26}$;

m = 0, 1, 2 ó 3;

n = 1, 2, 3 ó 4; siempre que m + n sea mayor de o igual a 2;

o = 1, 2;

W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ o $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$;

V y Z representan independientemente un enlace, $CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$, siempre que cuando X representa O, S, o $S(O)_o$ entonces m, V y Z son tales que todos los heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, cuando V es un enlace entonces m no es 0, Z no es un enlace);

Y representa CO, $CONR^{43}$, SO_2 o SO_2NR^{44};

R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38} R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor o alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$; y cuando no representan hidrógeno o flúor, R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, R^{31} y R^{32}, R^{33} y R^{34}, R^{35} y R^{36}, R^{37} y R^{38}, R^{39} y R^{40} o R^{41} y R^{42} junto con el átomo de carbono al que ambos están conectados, pueden formar adicionalmente un anillo alifático de 3 a 6 miembros;

R^{43} y R^{44} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
P049641WO:CPM		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/GB2009/000298	04/02/2009	06/02/2008
Applicant		
ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

   [X] the international application in the language in which it was filed

   [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

   [ ] the text is approved as submitted by the applicant

   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant

   [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

   [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2009/000298

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

DIAZASPIRO[5.5]UNDECANE DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS AS MUSCARINIC-RECEPTOR ANTAGONISTS AND BETA-ADRENOCEPTOR AGONISTS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY DISORDERS.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/000298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D498/10 A61K31/537 A61P11/06 A61P11/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/102771 A (ASTRAZENECA AB [SE]) 13 September 2007 (2007-09-13) compounds page 170 - page 178 claims 1,13-15	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 June 2009	12/06/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés, José

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claim 13 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2009/000298

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2009/000298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007102771 A	13-09-2007	AR 059956 A1	14-05-2008
		EP 2013197 A1	14-01-2009
		UY 30195 A1	31-10-2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 August 2009 (13.08.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/098448 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 498/10 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) *A61P 11/08* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2009/000298

(22) International Filing Date:
4 February 2009 (04.02.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0802192.5 6 February 2008 (06.02.2008) GB
0822437.0 9 December 2008 (09.12.2008) GB

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85, S-SWEDEN Sodertalje (SE). **ARGENTA DISCOVERY LIMITED** [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ALCARAZ, Lilian** [FR/GB]; AstraZeneca AB, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire E11 5RH (GB). **BAILEY, Andrew** [GB/GB]; AstraZeneca AB, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire E11 5RH (GB). **BULL, Richard, James** [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). **JOHNSON, Timoty** [GB/GB]; AstraZeneca AB, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire E11 5RH (GB). **KINDON, Nicholas, David** [GB/GB]; Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **LISTER, Andrew, Stuart** [GB/GB]; AstraZeneca AB, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire E11 5RH (GB). **ROBBINS, Andrew, James** [GB/GB]; AstraZeneca AB, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire E11 5RH (GB). **STOCKS, Michael, John** [GB/GB]; AstraZeneca AB, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire E11 5RH (GB). **TOBALD, Barry, John** [GB/GB]; AstraZeneca AB, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire E11 5RH (GB).

(74) Agent: **PHILLIPS, Neil**; AstraZeneca AB, AstraZeneca Intellectual Property, SE-151 85 Södertäje (SE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

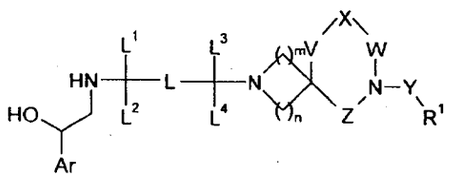
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: Diazaspiro [5.5] undecane derivatives and related compounds as muscarinic-receptor antagonists and beta-adrenoceptor agonists for the treatment of pulmonary disorders.

WO 2009/098448 A1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)*
18 June 2010 (18.06.2010)

Applicant's or agent's file reference
103219-1 WO.

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2009/000298

International filing date *(day/month/year)*
04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ARGENTA DISCOVERY LIMITED
8/9 Spire Green Centre
Flex Meadow
Harlow
Essex CM19 5TR
United Kingdom

State of Nationality: GB
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED
8/9 Spire Green Centre
Flex Meadow
Harlow
Essex CM19 5TR
United Kingdom

State of Nationality: GB
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail PT01.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 01

PATENT COOPERATION TREATY PCT/GB2009/000298

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)*
28 July 2010 (28.07.2010)

Applicant's or agent's file reference
103219-1 WO.

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2009/000298

International filing date *(day/month/year)*
04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ALCARAZ, Lilian AstraZeneca AB Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	FR	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ALCARAZ, Lilian AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	FR	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Sevillano Carine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/EJJ61IPT0

20

PATENT COOPERATION TREATY PCT/GB2009/000298

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)* 28 July 2010 (28.07.2010)	
Applicant's or agent's file reference 103219-1 WO.	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/GB2009/000298	International filing date *(day/month/year)* 04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAILEY, Andrew AstraZeneca AB Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAILEY, Andrew AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Sevillano Carine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/EJJ617Y40

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)*
28 July 2010 (28.07.2010)

Applicant's or agent's file reference
103219-1 WO.

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2009/000298

International filing date *(day/month/year)*
04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
JOHNSON, Timoty
AstraZeneca AB
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire LE11 5RH
United Kingdom

State of Nationality: GB
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
JOHNSON, Timothy
AstraZeneca R&D Charnwood
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire LE11 5RH
United Kingdom

State of Nationality: GB
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Authorized officer
Sevillano Carine
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

PATENT COOPERATION TREATY PCT/GB2009/000298

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)* 28 July 2010 (28.07.2010)	
Applicant's or agent's file reference 103219-1 WO.	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/GB2009/000298	International filing date *(day/month/year)* 04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
KINDON, Nicholas, David AstraZeneca AB Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
KINDON, Nicholas, David AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Sevillano Carine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/EJJ63JX40

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)* 28 July 2010 (28.07.2010)	
Applicant's or agent's file reference 103219-1 WO.	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2009/000298	International filing date *(day/month/year)* 04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LISTER, Andrew, Stuart AstraZeneca AB Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LISTER, Andrew, Stuart AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Sevillano Carine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)* 28 July 2010 (28.07.2010)	
Applicant's or agent's file reference 103219-1 WO.	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2009/000298	International filing date *(day/month/year)* 04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ROBBINS, Andrew, James AstraZeneca AB Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ROBBINS, Andrew, James AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Sevillano Carine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

Form PCT/IB/306 (January 2009) I/EJJ64KZV0

PATENT COOPERATION TREATY PCT/GB2009/000298

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)* 28 July 2010 (28.07.2010)	
Applicant's or agent's file reference 103219-1 WO.	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2009/000298	International filing date *(day/month/year)* 04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
STOCKS, Michael, John AstraZeneca AB Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
STOCKS, Michael, John AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Sevillano Carine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

Form PCT/IB/306 (January 2009) I/EJJ643KP0

PATENT COOPERATION TREATY PCT/GB2009/000298

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHILLIPS, Neil
AstraZeneca AB
AstraZeneca Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)*
28 July 2010 (28.07.2010)

Applicant's or agent's file reference
103219-1 WO.

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2009/000298

International filing date *(day/month/year)*
04 February 2009 (04.02.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
TOBALD, Barry, John
AstraZeneca AB
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire LE11 5RH
United Kingdom

State of Nationality: GB
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
TEOBALD, Barry, John
AstraZeneca R&D Charnwood
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire LE11 5RH
United Kingdom

State of Nationality: GB
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Authorized officer
Sevillano Carine
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-07-29-403
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

International Bureau of WIPO
34 Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

30 de junio de 2010
Nuestra Ref: 103219-1P WO/R&I

POR FAX – ORIGINAL POR CORREO

Re: Ortografía incorrecta para los inventores JOHNSON, Timothy y TEOBALD, Barry
Solicitud PCT No. PCT/GB2009/000298

Estimados Señores

Por el presente notificamos que en la primera página de la Solicitud Internacional Publicada No. WO 2009/098448 A1, hay errores en los nombres de los siguientes inventores:

Nombres de los inventores: **JOHNSON, Timothy** y **TEOBALD, Barry**

El nombre correcto de cada inventor debe ser:

JOHNSON, Timothy
TEOBALD, Barry

Favor publicar de nuevo la primera página de la Solicitud Internacional Publicada con los detalles correctos y expedir la Forma PCT/IB/306 tan pronto sea posible.

Cordialmente,

Neil Phillips
Representante Autorizado
AstraZeneca AB

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 29 de julio de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 238740.DOC v.1}

International Bureau of WIPO
34 Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

30th June 2010

Our Ref: 103219-1P WO/R&I

BY FAX - ORIGINAL BY MAIL

Re: Incorrect spelling for inventors JOHNSON, Timothy and TEOBALD, Barry
PCT Application No. PCT/GB2009/000298

Dear Sirs

We hereby notify you that on the front page of the Published International Application No. WO 2009/098448 A1, there are errors in the names of the following inventors:

Inventors Names: **JOHNSON, Timothy** and **TEOBALD, Barry**

The correct name for each inventor should be:

JOHNSON, Timothy
TEOBALD, Barry

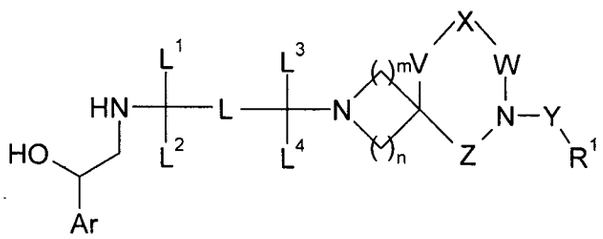
Please republish the front page of the International Published Application with the correct details and issue the Form PCT/IB/306 as soon as possible.

Yours faithfully

Neil Phillips
Authorised Representative
AstraZeneca AB

COMPUESTOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN



(I)

La presente invención se refiere a derivados de amidas espirocíclicas, un proceso para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar dichas composiciones farmacéuticas, su uso en tratamientos e intermediarios para uso en su preparación. Más específicamente se refiere a derivados de Diazaspiro[5.5]undecano y compuestos relacionados que presentan actividad como antagonistas del receptor muscarínico y también como antagonistas del adrenoreceptor β_2 y son útiles en el tratamiento de desordenes pulmonares.

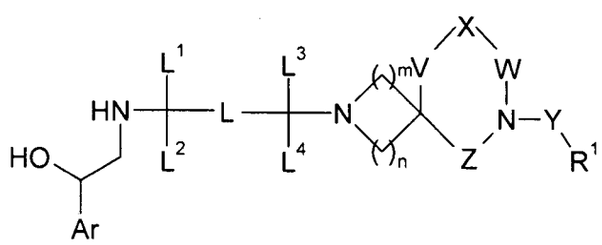
COMPUESTOS

La presente invención se refiere a derivados de amidas espirocíclicas, un proceso para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar dichas composiciones farmacéuticas, su uso en tratamientos e intermediarios para uso en su preparación.

El tratamiento de primera línea para diversos trastornos pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma se realiza a través de broncodilatadores. Los antagonistas de los receptores muscarínicos (anticolinérgicos) son broncodilatadores que son eficaces porque reducen el tono colinérgico vagal, el principal componente reversible de la constricción de las vías respiratorias en la EPOC. Los agonistas de β-adrenoceptores también son broncodilatadores debido a su capacidad de contrarrestar funcionalmente las respuestas broncoconstrictoras de diversos mediadores, incluida la acetilcolina.

Además de mejorar la función pulmonar, estos agentes mejoran la disnea (dificultad para respirar), la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio y disminuyen las exacerbaciones. Varios estudios clínicos han demostrado que la administración combinada de un anticolinérgico y un agonista del receptor de β_2 resulta más eficaz que la administración de cada uno de los componentes por separado (van Noord, J.A., Aumann, J-L., Janssens, E., Smeets, J.J., Verhaert, J., Disse, B., Mueller, A. y Cornelissen, P.J.G., 2005. "Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD", *Eur. Respir. J.*, vol. 26, págs. 214-222.). Es posible que una única molécula con actividad sobre los receptores muscarínicos y β_2 (MABA) proporcione beneficios adicionales a los pacientes con EPOC en cuanto a la eficacia y el perfil de efectos secundarios en comparación con cada uno de los agentes en forma independiente. Además, es posible que una molécula que posea actividad dual también brinde beneficios en cuanto a la facilidad de uso y adhesión del paciente en comparación con la coadministración de terapias individuales. También puede resultar beneficioso un agente único en cuanto a la formulación en comparación con dos compuestos separados y, también, en combinación con otro agente terapéutico, habilita una terapia de triple acción.

De conformidad con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I



(I)

donde Ar representa un grupo de unión β-adrenoceptor;

L representa un enlazador que comprende una cadena de hidrocarbilos lineal o ramificada de hasta15 átomos de carbono;

donde hasta tres de los átomos de carbono en la cadena están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6}, y donde alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6};

donde pueden reemplazarse hasta cinco átomos de carbono de la cadena con grupos independientemente seleccionados de O, NR^{45}, S, S(O), $S(O)_2$, C(O)O, OC(O), $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$, $NR^{50}C(O)NR^{51}$, $NR^{52}S(O)_2NR^{53}$, $OC(O)NR^{54}$, $NR^{55}C(O)O$, siempre que cualquiera de dichos grupos en la cadena se separen con al menos 2 átomos de carbono; y

donde hasta seis átomos de carbono de la cadena pueden formar parte de un anillo mono o bicíclico, alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático con hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, el referido anillo comprende hasta 10 átomos en el anillo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6}, y donde alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6};

y la cadena puede comprender hasta tres de dichos anillos cada uno seleccionado independientemente;

donde R^{56}, R^{65} y R^{69} cada uno representa independientemente alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}; y

R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{70}, R^{71}, R^{72} y R^{73} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}; o cualquiera de R^{57} y R^{58}, R^{59} y R^{60}, R^{61} y R^{62} o R^{71} y R^{72}, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede comprender hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes

independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$; y

donde la cadena adicionalmente puede comprender hasta tres enlaces dobles carbono-carbono;

donde la cadena adicionalmente puede comprender hasta tres enlaces triples carbono-carbono;

L^1 y L^2 representan independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$;

L^3 y L^4 representan independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$;

además L^1 y/o L^3 pueden estar enlazados a los átomos de carbono de la cadena de hidrocarbilos en el enlazador L para formar anillos alifáticos de hasta 6 átomos en el anillo, donde cada anillo puede comprender hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R^1 representa un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo pueden estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-7}$ o cicloalquiloC$_{3-8}$ (en cada uno de los cuales el alquiloC$_{1-7}$ y cicloalquiloC$_{3-8}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta seis sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, cada uno de los anillos fenilo, anillos heteroalifáticos de 4 a 8 miembros, anillos alifáticos de 3 a 8 miembros o anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, ciano, nitro, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

o R^1 representa un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta10 átomos y con hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH_2, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

o R^1 además representa una cadena de alquiloC$_{1-6}$ donde pueden reemplazarse uno o dos de los átomos de carbono con O, S o N y

donde R^1 puede sustituirse con hasta tres cadenas de alquiloC$_{1-3}$ y dos de esas cadenas pueden unirse para formar una cadena de cicloalquiloC$_{3-8}$ donde en las cadenas de alquiloC$_{1-3}$ y cicloalquiloC$_{3-8}$ pueden estar opcionalmente sustituidos hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, y

donde la cadena de alquiloC$_{1-6}$ además está opcionalmente sustituida con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, y donde cada anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-7}$ o cicloalquiloC$_{3-7}$ (en cada uno de los cuales el alquiloC$_{1-7}$ y el cicloalquiloC$_{3-7}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta seis sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, cada uno de los anillos fenilo, el anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, el anillo alifático de 3 a 8 miembros o el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar cada uno opcionalmente

sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$;

o la cadena de alquiloC_{1-6} puede sustituirse con un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta 10 átomos y con hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$;

R^5, R^{14} y R^{18} representan independientemente alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$; y

R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21} y R^{22} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$; o cualquiera de R^6 y R^7, R^8 y R^9, R^{10} y R^{11}, o R^{20} y R^{21} junto con él átomo de nitrógeno al que están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{1-6} y alcoxiC_{1-6}, donde el alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{1-6} o alcoxiC_{1-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6}, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$;

X representa O, S, $S(O)_o$ o $CR^{25}R^{26}$;

m = 0, 1, 2 ó 3;

n = 1, 2, 3 ó 4; siempre que m + n sea mayor o igual a 2

o = 1, 2;

W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ o $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$;

V y Z representan independientemente un enlace, $CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$, siempre que cuando X representa O, S, o $S(O)_o$ entonces m, V y Z son tales que todos los heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, cuando V es un enlace entonces m no es 0, Z no es un enlace);

Y representa CO, $CONR^{43}$, SO_2 o SO_2NR^{44};

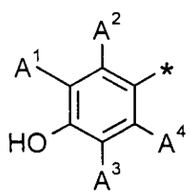
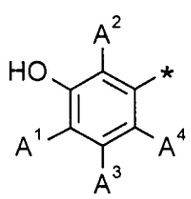
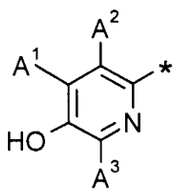
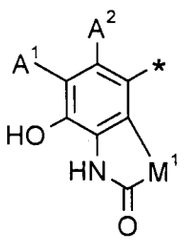
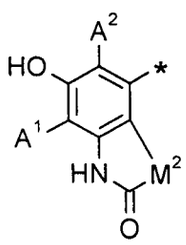
R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38} R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor o alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}; y cuando no representan hidrógeno o flúor, R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, R^{31} y R^{32}, R^{33} y R^{34}, R^{35} y R^{36}, R^{37} y R^{38}, R^{39} y R^{40} o R^{41} y R^{42} junto con el átomo de carbono al que ambos están conectados, pueden formar adicionalmente un anillo alifático de 3 a 6 miembros;

R^{43} y R^{44} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por "grupo de unión β-adrenoceptor" se entiende un grupo capaz de unirse a un receptor β-adrenérgico; como por ejemplo se describe en el artículo de reseña "β-adrenergic receptors in Comprehensive Medicinal Chemistry", 1990, B.E. Main, p187 (Pergamon Press). Dichos grupos se divulgan, por ejemplo. en WO/2005092841, US/20050215542, WO/2005070872, WO/2006023460, WO/2006051373, WO/2006087315, WO/2006032627.

Los ejemplos de grupos de unión β-adrenoceptor convenientes incluyen

M^1 es S, C(O), NA^5, CA^6A^7, CH_2CH_2, CH=CH, CH_2O u OCH_2;

M^2 es S, C(O), NA^5, CA^6A^7, CH_2CH_2, CH=CH, CH_2O u OCH_2;

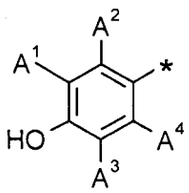
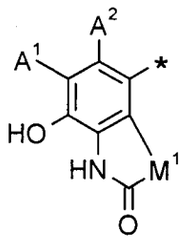
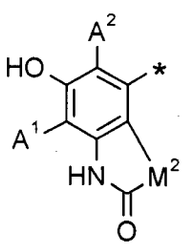
A^1, A^2, A^3 y A^4 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxi, hidroxi, nitro, $S(O)_2A^8$, $NA^9S(O)_2A^{10}$, $C(O)NA^{11}A^{12}$, $NA^{13}C(O)A^{14}$, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, C(O)(alquiloC_{1-6}) o C(O)OalquiloC_{1-6};

A^3 también puede ser CH_2OH, NHCHO, $NHS(O)_2NA^{15}A^{16}$ o $NHSO_2A^{17}$;

A^5, A^6, A^7, A^9, A^{11}, A^{12}, A^{13}, A^{14}, A^{15} o A^{16} son, independientemente, hidrógeno o alquiloC_{1-6};

A^8, A^{10} y A^{17} son, independientemente, alquiloC_{1-6};

Más convenientemente, se selecciona el grupo de unión al receptor β adrenérgico Ar de:

donde

M^1 es S, CH=CH, CH_2O o OCH_2;

M^2 es S, CH=CH, CH_2O o OCH_2;

A^1, A^2, y A^4 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6};

A^3 también puede ser CH_2OH, NHCHO, $NHS(O)_2NA^{15}A^{16}$ o $NHSO_2A^{17}$;

A^{15} o A^{16} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6};

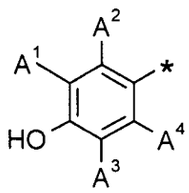
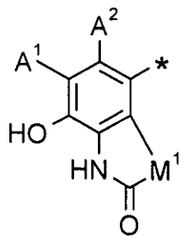
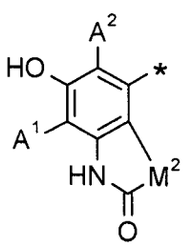
A^{17} es alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6};

Los ejemplos de alquiloC_{1-6} incluyen alquiloC_{1-4} y alquiloC_{1-2}.

Los ejemplos de cicloalquiloC_{3-6} incluyen cicloalquiloC_{3-5} y cicloalquiloC_{3-4}.

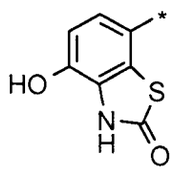
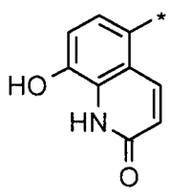
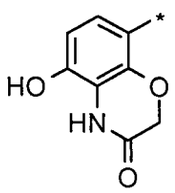
Los ejemplos de alcoxiC_{1-6} incluyen alcoxiC_{1-4} y alcoxiC_{1-2}.

Más convenientemente, el grupo de unión al receptor β adrenérgico Ar se selecciona de:

donde A^1, A^2 y A^4 son todos hidrógeno, A^3 es CH_2OH, NHCHO, M^1 es S, CH=CH, o OCH_2; M^2 es S, CH=CH, o OCH_2.

Más convenientemente, el grupo de unión al receptor β adrenérgico Ar se selecciona de:

Convenientemente, L representa un enlazador que comprende una cadena de hidrocarbilos lineal o ramificada de hasta 12 átomos de carbono o de hasta10 átomos de carbono o de hasta 8 átomos de carbono;

donde hasta dos de los átomos de carbono en la cadena están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$, y donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$;

Convenientemente, pueden reemplazarse hasta dos átomos de carbono de la cadena con grupos independientemente seleccionados de O, NR^{45}, S, S(O), $S(O)_2$, C(O)O, OC(O), $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$, $NR^{50}C(O)NR^{51}$, $NR^{52}S(O)_2NR^{53}$; o independientemente seleccionados de O, S, S(O), $S(O)_2$, $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$; siempre que en cada caso cualquiera de dichos grupos en la cadena se separen con al menos 2 átomos de carbono;

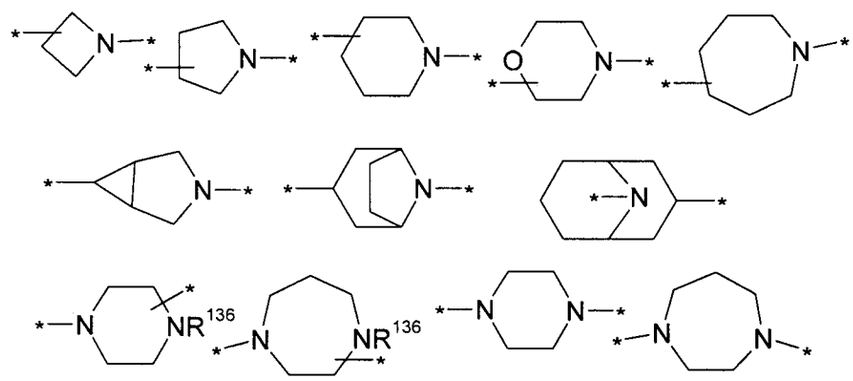
Convenientemente, hasta cuatro átomos de carbono de la cadena pueden formar parte de un anillo mono o bicíclico, alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático que tiene hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, anillo que comprende hasta 10 átomos en el anillo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$, y donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-6}$;

Convenientemente, la cadena puede comprender hasta dos o uno de dichos anillos, cada uno seleccionado independientemente;

Convenientemente, R^{56}, R^{65} y R^{69} cada uno representa independientemente alquiloC$_{1-4}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-4}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-4}$; y

Convenientemente, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{70}, R^{71}, R^{72} y R^{73} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-4}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-4}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-4}$; o cualquiera de R^{57} y R^{58}, R^{59} y R^{60}, R^{61} y R^{62} o R^{71} y R^{72}, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquiloC$_{1-4}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-4}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC$_{1-4}$;

Los ejemplos de sistemas de anillos convenientes que pueden estar presentes como parte del enlazador hidrocarbilo incluyen



donde el anillo heterociclilo está insustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquiloC$_{1-4}$ (opcionalmente sustituidos con OR^{121}, NR^{122}R^{123} o NR^{124}C(O)R^{125}), OR^{126}, NR^{127}R^{128}, C(O)NR^{129}R^{130}, NR^{131}C(O)R^{132}, CN, S(O)$_2$R^{133} o S(O)$_2$NR^{134}R^{135};

R^{133} representa alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$; y

R^{121}, R^{122}, R^{123}, R^{124}, R^{125}, R^{126}, R^{127}, R^{128}, R^{129}, R^{130}, R^{131}, R^{132}, R^{134}, R^{135} y R^{136} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$; o cualquiera de R^{122} y R^{123}, R^{127} y R^{128}, R^{129} y R^{130} o R^{134} y R^{135}, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxilo;

Convenientemente, la cadena adicionalmente puede comprender hasta dos enlaces dobles carbono-carbono o un único enlace doble carbono-carbono.

Convenientemente la cadena adicionalmente puede comprender hasta dos enlaces triples carbono-carbono o un único enlace triple carbono-carbono;

Convenientemente, cada uno de L^1, L^2, L^3 y L^4 representan independientemente hidrógeno, un grupo alquiloC$_{1-4}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-4}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de

halógeno e hidroxilo; además L^1 y/o L^3 pueden estar enlazados a un átomo de carbono de la cadena de hidrocarbilos en el enlazador L para formar un anillo alifático de hasta 6 átomos en el anillo, donde el anillo puede comprender hasta dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.

Cuando cuatro átomos de carbono de la cadena forman parte de un anillo mono o bicíclico, alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático que tiene hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, el anillo puede, si se trata de un sistema de anillos alifáticos, comprender hasta 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 ó 3 átomos en el anillo; si se trata de un sistema de anillos aromáticos, entonces puede comprender 10, 9, 6 ó 5 átomos en el anillo; cada uno seleccionado independientemente;

R^1 representa un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales tiene hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, o R^1 representa un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta10 átomos y que tiene hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S,

donde cada anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC_{1-7} o cicloalquiloC_{3-8} (en cada uno de los cuales el alquiloC_{1-7} y cicloalquiloC_{3-8} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta seis sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), un anillo fenilo, opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, ciano, nitro, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$;

R^5, R^{14}, y R^{18}, representan alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo o alcoxiC_{1-6};

R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{22} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}; o cualquiera de R^8 y R^9, o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros, donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6} y alquiloC_{1-6};

X representa O, S, o $S(O)_2$.

m = 0, 1, 2 ó 3;

n = 1, 2 ó 3;

W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ o $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$.

V y Z representan independientemente un enlace, $CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$.

Cuando X representa O, S, o $S(O)_2$ entonces m, V y Z son tales que todos los heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, cuando V es un enlace entonces m no es 0, Z no es un enlace).

Y representa CO, $CONR^{43}$, SO_2.

R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38} R^{39}, R^{40}, R^{41} y R^{42} cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}.

Cuando no representan hidrógeno o flúor R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, R^{31} y R^{32}, R^{33} y R^{34}, R^{35} y R^{36}, R^{37} y R^{38}, R^{39} y R^{40} o R^{41} y R^{42} junto con el átomo de carbono al que ambos están conectados, pueden formar un anillo alifático de 3 a 6 miembros; y

R^{43} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}.

Más convenientemente:

L representa un enlazador que comprende una cadena de hidrocarbilos lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono como de hasta 7, 6, 5 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichas cadenas incluyen las que tienen 4-7, 4-6, 4-5, 5-7, 6-7 y 5-6 átomos de carbono.

L representa una cadena de alquiloC_{4-8} opcionalmente sustituido con hasta cuatro (como hasta tres, dos o uno) grupos de flúor o metilo;

Convenientemente, pueden reemplazarse hasta dos átomos de carbono de la cadena con grupos independientemente seleccionados de O, S, $S(O)_2$, $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$ siempre que en cada caso cualquiera de dichos grupos en la cadena se separen con al menos 2 átomos de carbono;

Convenientemente, hasta cuatro átomos de carbono, como hasta tres o hasta dos átomos de carbono de la cadena, pueden formar parte de un anillo mono o bicíclico aromático o heteroaromático que tiene hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, anillo que comprende hasta 10 átomos en el anillo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, OR^{73}, alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6}, y donde alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6};

Convenientemente, la cadena puede comprender uno de dichos anillos;

Convenientemente R^{56} representa alquiloC_{1-4} o cicloalquiloC_{3-6} donde el alquiloC_{1-4} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-4}; y

Convenientemente R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62} y R^{73} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-4} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-4} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-4}; o cualquiera de R^{59} y R^{60}, o R^{61} y R^{62}, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros, donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquiloC_{1-4} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-4} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-4};

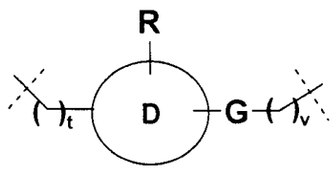
L^1, L^2, L^3 y L^4 representan independientemente hidrógeno o metilo;

R^1 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC_{1-7} o cicloalquiloC_{3-8}, donde el alquiloC_{1-7} y cicloalquiloC_{3-8} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxiC_{1-3};

o R^1 representa un anillo heteroarilo fusionado aromático o fusionado de hasta10 átomos que tiene hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo pueden estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo o alcoxiC_{1-3}; R^{12} y R^{22} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo o alcoxiC_{1-3};

Los sustituyentes en el anillo más convenientes incluyen halógeno, por ejemplo flúor y, por ejemplo, cloro.

Más convenientemente, la especie –L– está representada con



donde el anillo D representa un anillo fenilo, tiofeno, furano o tiazol;

R representa hasta tres sustituyentes en el anillo cada uno independientemente seleccionado de H, F, Cl, alquiloC_{1-4}, y CF_3 ; t= 0 o 1; G=O, $CR^{43}R^{44}$ o S; cuando G=O o S entonces v = 1 ó 2; cuando G=C entonces v = 0, 1 ó 2, y donde la especie –L– está conectada a los átomos adyacentes en cualquier orientación.

Más convenientemente, la especie –L– se selecciona de

-(fen-1,4-ileno)OCH_2-, donde fenilo está opcionalmente sustituido con 3, 2 ó 1 grupos metilo;

-(fen-1,4-ileno)OCH_2CH_2-;

-CH_2(fen-1,4-ileno)OCH_2- donde fenilo está opcionalmente sustituido con 3, 2 ó 1 de Cl o F (seleccionados independientemente);

-CH_2(fen-1,4-ileno)-;

CH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_7$-;

-CH_2(fen-1,3-ileno) - donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con hasta tres alquiloC_{1-3}, F, Cl, y CF_3 (seleccionados independientemente);

-CH_2(tien-2,5-ileno)CH_2- ;

-CH_2(tien-2,5-ileno)- ;

-CH_2(tien-3,5-ileno)- ;

-CH_2(tien-2,4-ileno)- ;

-CH_2O(fen-1,3-ileno)- ; y

-CH_2S(fen-1,3-ileno)- .

otros enlazadores convenientes incluyen :

-(naft-1,5-ileno)-

-C(CH_3)2-(fenil-1,3-ileno)-

-(fen-1,3-ileno)OCH_2CH_2-

-(fen-1,3-ileno)

-C$(CH_3)_2$-$(CH_2)_4$-

-C$(CH_3)_2$-$(CH_2)_6$-

-CH_2(fen-1,3-ileno)OCH_2-;

$-CH_2S(CH_2)_5-$.

Cada uno de los enlazadores anteriores tomados individualmente representa un aspecto independiente de la invención.

Más convenientemente la especie –L– se selecciona de:

$-CH_2$(tien-2,5-ileno)-;

$-CH_2$(fen-1,3-ileno)- donde el fenilo puede estar monosustituido con F;

$-CH_2$(tien-2,4-ileno)-; y

$-CH_2$(tien-3,5-ileno)-;

más convenientemente L^1, L^2, L^3, y L^4 = H.

Más convenientemente, R^1 se selecciona de cualquiera de las especies individuales según se dispone en los ejemplos más adelante.

X representa O o S.

m = 1 ó 2;

n = 1 ó 2;

W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ o $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$.

V y Z representan independientemente un enlace o $CR^{37}R^{38}$.

V y Z son tales que todos los heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, cuando V es un enlace entonces Z es $CR^{37}R^{38}$).

Y representa CO, $CONR^{43}$, SO_2; como CO o SO_2, por ejemplo CO.

R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37} y R^{38} cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor o alquiloC_{1-3} o cicloalquiloC3.

Cuando no representan hidrógeno o flúor R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, R^{31} y R^{32}, R^{33} y R^{34}, R^{35} y R^{36}, o R^{37} y R^{38} junto con el átomo de carbono al que ambos están conectados pueden formar un anillo alifático de 3 a 6 miembros.

R^{43} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-3} o cicloalquiloC_3

Más convenientemente, el espirociclo está comprendido por el sistema de anillos bicíclicos que comprende –N-(^)m-C-V-X-W-N(Y-R^1)-Z-(C)-(^)n- donde:

(i) m y n = 2, v = enlace, Z = CH_2, X = O y W = CH_2CH_2

(ii) m y n = 2, v = enlace, Z = CH_2, X = O y W = CF_2CH_2

(iii) m y n = 1, v = enlace, Z = CH_2, X = O y W = CH_2CH_2

(iv) m y n = 2, v = enlace, Z = CH_2CH_2, X = O y W = CH_2CH_2

Más convenientemente, el espirociclo se selecciona de (i) y (ii) anteriores.

Más convenientemente, R^1 se selecciona de tiofeno o tiazol o benzofurano, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes. Uno de los sustituyentes opcionales es

convenientemente seleccionado de H, Cl, F y alquiloC_{1-3}. El otro sustituyente opcional se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2,CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

Cada compuesto ejemplificado de la invención representa un aspecto particular e independiente de la invención.

Los compuestos convenientes de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 19, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 40, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 56, 57, 58, 66, 67, 70, 71, 75, 76, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 91, 93, 99, 105, 109, 111, 115, 265, 266, 278 y 280.

Los compuestos convenientes de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos 22, 23, 36, 40, 42, 44, 47, 48, 57, 66, 82, 83, 84, 86, 87, 99, 265 y 266.

Los compuestos convenientes de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos 40, 42, 47, 48, 82, 84, 99 y 278.

Se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención podrán existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como también formas no solvatadas. Se entenderá que la presente invención abarca todas esas formas solvatadas. Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, inclusive los racematos. Los tautómeros y sus mezclas también conforman un aspecto de la presente invención.

Convenientemente, el centro quiral en el átomo de carbono sustituido con hidroxi adyacente al grupo de unión β–adrenoceptor tiene estereoquímica R.

Se entenderá también que la presente invención abarca el reemplazo de cualquier carbono cuaternario, más específicamente el carbono cuaternario presente en el sistema espirocíclico, con un átomo de silicona, por ejemplo, según se divulga "Silicon switches of Marketed Drugs: Mini-reviews in Med. Chem.", 2006, *6*, 1169-1177.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "heteroaromático" denota un grupo o parte de un grupo que comprende una fracción orgánica monocíclica o multicíclica aromática opcionalmente sustituida con 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 10 átomos en el anillo, en el que hasta cuatro de los átomos en el anillo son elementos que no son carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de dichos grupos incluyen grupos bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizinilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El grupo heteroarilo puede sustituirse con uno o más

grupos sustituyentes. El grupo heteroarilo puede unirse al resto del compuesto de la invención mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

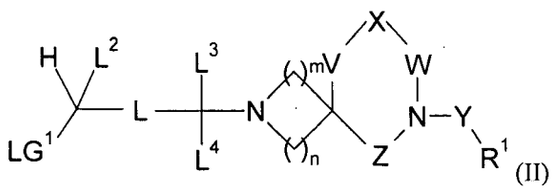
El término "anillo heterocíclico alifático" denota anillos no aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de anillos heterocíclicos aromáticos de 4 a 8 miembros de conformidad con la presente invención incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo y azetidinilo.

A menos que se establezca lo contrario, en el contexto de la presente memoria descriptiva, los grupos alquilo y fracciones pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. Los grupos cicloalquilo son monocíclicos, por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo. Halógeno es, por ejemplo, fluoruro, cloruro o bromuro.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, donde se indica que un grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, el grupo puede estar insustituido o sustituido; cuando está sustituido, el grupo generalmente lo estará con uno, dos o tres sustituyentes. En general, una fracción hidroxilo no se unirá a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno, otro átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

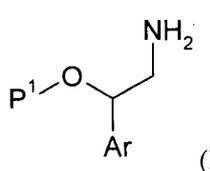
La invención además proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se define anteriormente que comprende:

(a) cuando L^1 representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales adecuadas,



(II)

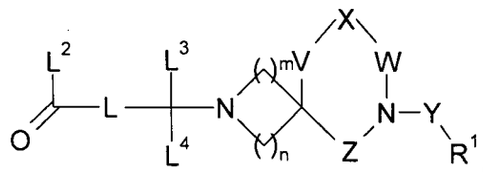
donde LG^1 representa un grupo saliente (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato) y L, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales adecuadas (por ejemplo, hidrobromuro, acetato o hidrocloruro),



(III)

donde Ar es como se define en la fórmula (I) y P^1 es hidrógeno o un grupo protector (por ejemplo, *terc*-butildimetilsililo) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, utilizando complejo de ácido fluorhídrico-piridina); o

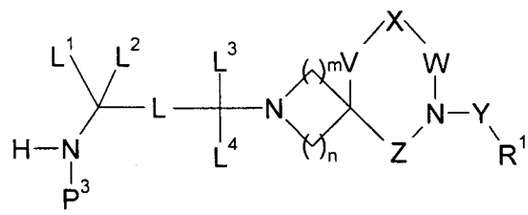
(b) cuando L^1 representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales adecuadas,



(IV)

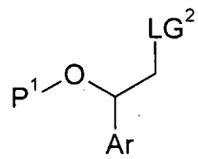
donde L, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales adecuadas en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un paladio sobre carbono adecuado o catalizador de óxido de platino); o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), o una de sus sales adecuadas,



(V)

donde L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I), P^3 representa hidrógeno o un grupo activador (por ejemplo, 3-nitrofenilsulfonilo) con un compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales adecuadas,



(VI)

donde Ar es como se define en fórmula (I), LG^2 representa un grupo saliente (por ejemplo, cloruo, bromuro, yoduro, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato) y P^1 es como se define en fórmula (III) en presencia de una base (por ejemplo, cuando P^3 es hidrógeno, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y, cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonilo, hidruro de sodio o di-iso-propilamida de litio), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, utilizando complejo de ácido fluorhídrico-piridina, tiofenol, ácido tioacético); o

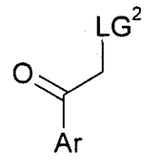
con un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales adecuadas,



(VII)

donde Ar es como se define en fórmula (I) en presencia de una base (por ejemplo, cuando P^3 es hidrógeno, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y, cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonilo, hidruro de sodio o di-iso-propilamida de litio), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético); o

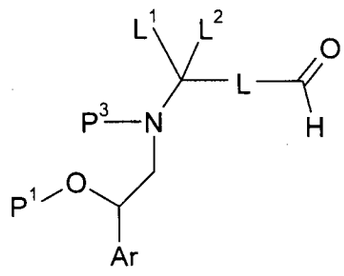
con un compuesto de fórmula (VIII), o una de sus sales adecuadas,



(VIII)

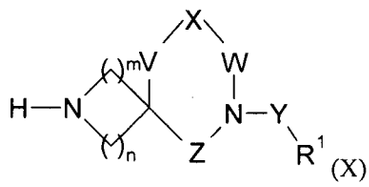
donde Ar es como se define en fórmula (I), LG^2 representa un grupo saliente (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato) en presencia de una base (por ejemplo, cuando P^3 es hidrógeno, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y, cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonilo, hidruro de sodio o di-iso-propilamida de litio), seguido de reducción de la cetona (por ejemplo, utilizando borohidruro de sodio o un complejo de borano/catalizador quiral), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético); o

(d) cuando L^3 y L^4 cada uno representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX), o una de sus sales adecuadas,



(IX)

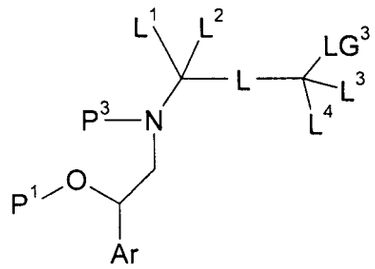
donde Ar, L, L^1 y L^2 son como se define en fórmula (I), P^1 es como se define en fórmula (III), P^3 representa un grupo protector (por ejemplo, *terc*-butilcarbamato o 3-nitrofenilsulfonilo) con un compuesto de fórmula (X), o una de sus sales adecuadas,



(X)

donde R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I), en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un paladio sobre carbono adecuado o catalizador de óxido de platino), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo con tratamiento con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético); o

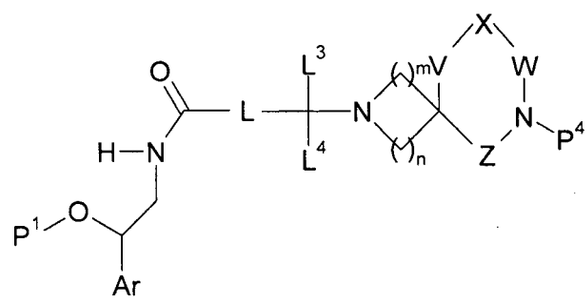
(e) cuando uno o ambos de L^3 y L^4 representan hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI), o una de sus sales adecuadas,



(XI)

donde Ar, L, L^1 y L^2 como se define en fórmula (I), P^1 es como se define en fórmula (III), P^3 representa un grupo protector (por ejemplo, terc-butilcarbonilo o 3-nitrofenilsulfonilo), LG^3 representa un grupo saliente (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato), con un compuesto de fórmula (X) o una de sus sales adecuadas, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina), seguido de eliminación del grupo protector (por ejemplo, ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético); o

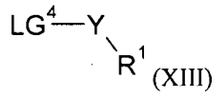
(f) cuando L^1 y L^2 cada uno representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), o una de sus sales adecuadas,



(XII)

donde Ar, L, L^3, L^4, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I) y P^1 es como se define en fórmula (III) y P^4 es un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, *terc*-

butilcarbonato) con un agente reductor adecuado (por ejemplo, complejo de borano-tetrahidrofurano), seguido de eliminación del grupo protector (por ejemplo, utilizando complejo de ácido fluorhídrico-piridina) y reacción con un compuesto de fórmula (XIII), o una de sus sales adecuadas,



(XIII)

donde R^1 y Y son como se define en fórmula (I) y LG^4 representan hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, haluro, cloro), o una de sus sales adecuadas, seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, utilizando complejo de ácido fluorhídrico-piridina, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético).

Cuando LG^4 representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrico cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) o O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 60 °C,

Cuando LG^4 representa un haluro (por ejemplo, cloro), la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 25°C; y

opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e) o (f) y se llevan a cabo uno o más de los siguientes:

convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención

formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

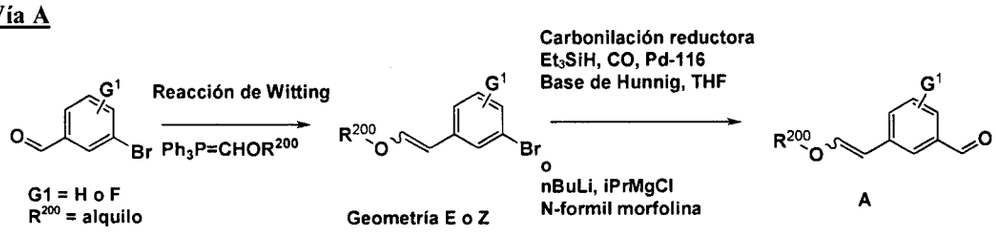
En los procesos (a), (c) y (e), la reacción puede llevarse convenientemente a cabo en un disolvente orgánico como *N,N*-dimetilformamida, etanol, *n*-butanol o dimetilsulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 140°C.

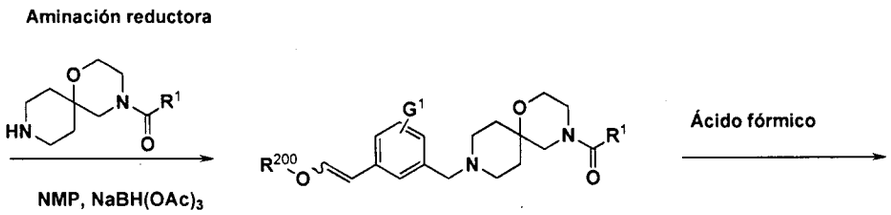
En los procesos (b) y (d), la reacción puede llevarse convenientemente a cabo en un disolvente orgánico como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, *N*-metilpirolidinona, o *N,N*-dimetilformamida, que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético.

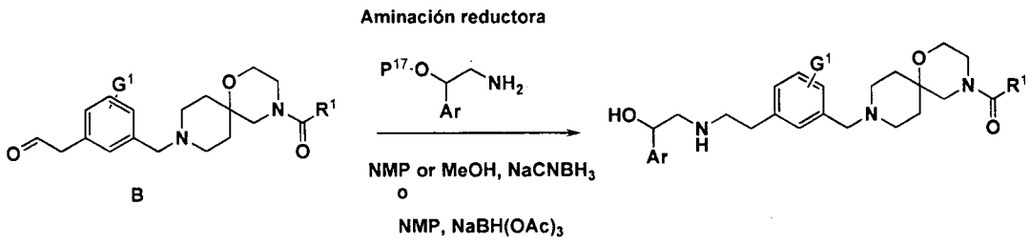
En los procesos (f), la reacción puede llevarse convenientemente a cabo en un disolvente orgánico como tetrahidrofurano, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 80°C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I (representados en los esquemas que siguen como las fórmulas A, B y C) pueden prepararse de la siguiente manera:

Vía A

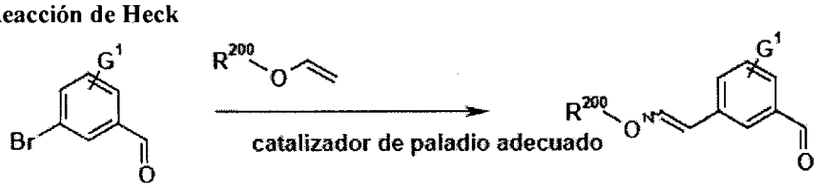




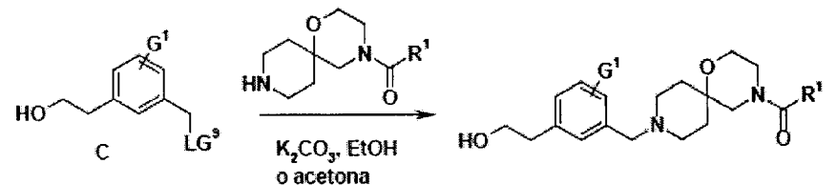


Proceso alternativo para fabricar el compuesto A

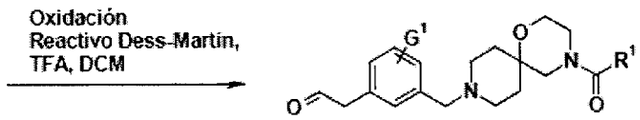
Reacción de Heck



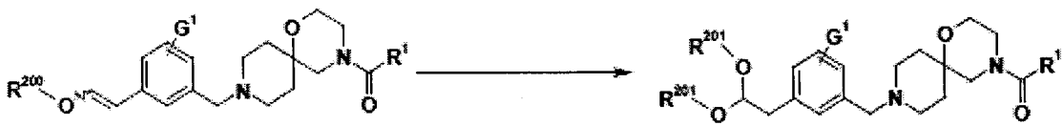
Proceso alternativo para fabricar el compuesto B



LG^9 = grupo saliente adecuado como Br, Cl, OMs, OTs

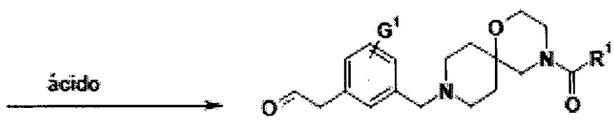


Proceso alternativo para fabricar el compuesto B



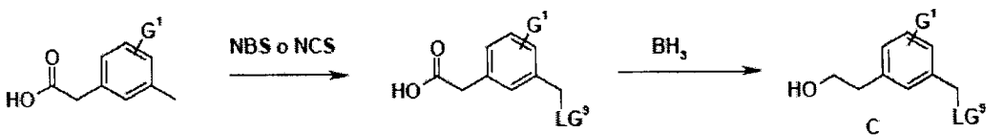
G^1 = H o F
R^{200} = alquilo
Geometría E o Z

R^{201} = alquilo



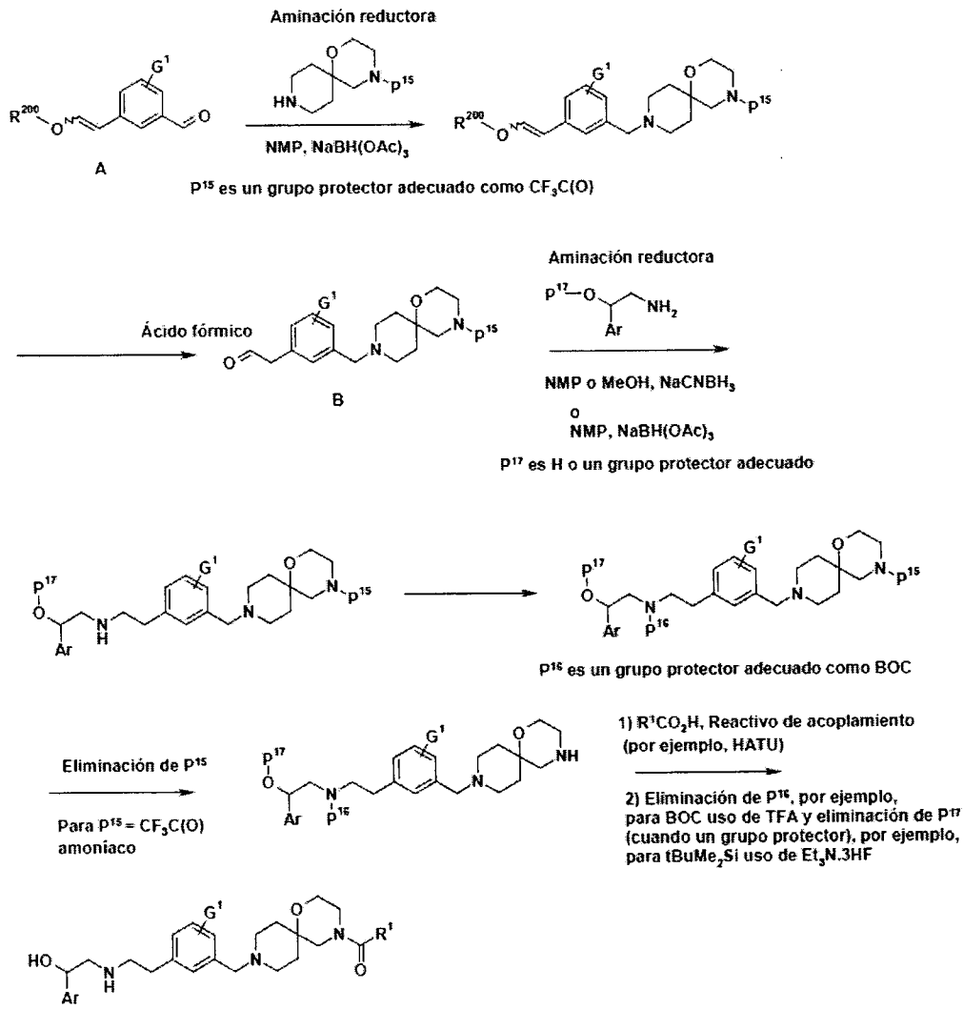
B

Proceso para fabricar compuesto C donde LG^9 es Cl o Br



LG^9 = Br, Cl

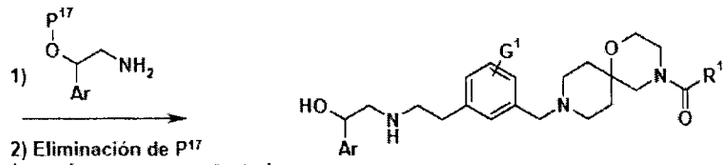
Vía B


Aminación reductora
NMP, NaBH(OAc)3
A
P15 es un grupo protector adecuado como CF3C(O)
Aminación reductora
Ácido fórmico
B
NMP o MeOH, NaCNBH3
o
NMP, NaBH(OAc)3
P17 es H o un grupo protector adecuado
P16 es un grupo protector adecuado como BOC
Eliminación de P15
Para P15 = CF3C(O)
amoniaco
1) R1CO2H, Reactivo de acoplamiento
(por ejemplo, HATU)
2) Eliminación de P16, por ejemplo,
para BOC uso de TFA y eliminación de P17
(cuando un grupo protector), por ejemplo,
para tBuMe2Si uso de Et3N.3HF

Vía C



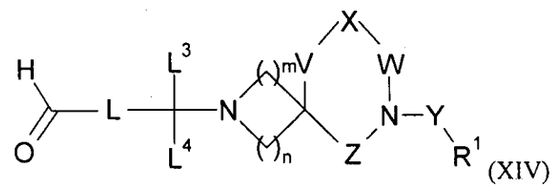
LG^{10} es un grupo saliente adecuado como halógeno OM u OT



2) Eliminación de P^{17} (cuando un grupo protector), por ejemplo, para $tBuMe_2Si$ uso de $NEt_3.3HF$

P^{17} es H o un grupo protector adecuado

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV), o una de sus sales adecuadas,



(XIV)

donde L, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (II), con un compuesto de fórmula (XV)

$$L^2—Mt \quad (XV)$$

donde L^2 es como se define en la fórmula (II) y Mt representa un metal como litio o magnesio, o aluminio o boro (por ejemplo, metillitio, bromuro de metil magnesio, hidruro de litio aluminio, borohidruro de sodio) en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter, a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 60°C, seguido de conversión del grupo hidroxilo resultante en un grupo saliente adecuado (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato).

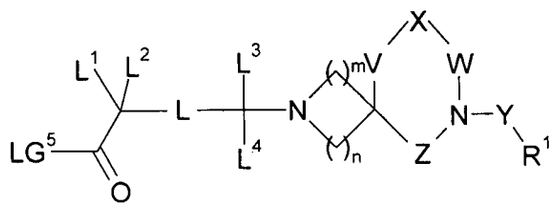
Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV) en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter, a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de -10 a 60°C, seguido de oxidación del grupo hidroxilo resultante con un agente oxidante adecuado (por ejemplo, reactivo de Swern, reactivo de Dess-Martin o clorocromato de piridinio) en un disolvente orgánico como diclorometano, *N*,*N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de -78 a 60 °C.

Los compuestos de fórmula (V) donde L^1 representa hidrógeno y L, L^2, L^3, L^4, P^3, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en la fórmula (V) pueden prepararse de la siguiente manera:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con azida de sodio, en un disolvente orgánico por ejemplo, tetrahidrofurano, *N*,*N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 25 a 85°C, seguido de reducción del compuesto azido resultante utilizando un agente reductor adecuado (por ejemplo, trifenilfosfina) en un disolvente orgánico por ejemplo, tetrahidrofurano y agua, y eventualmente seguido de protección de la amina resultante (por ejemplo, mediante tratamiento con cloro de 3-nitrofenilsulfonilo en presencia de una base como piridina); o,

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con una amina (por ejemplo, bencilamina, α-metil bencilamina, 4-metoxibencilamina o 2,4-metoxibencilamina) seguido de reducción de la imina resultante utilizando un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio) en un disolvente orgánico como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, *N*-metilpirolidinona o *N*,*N*-dimetilformamida que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético, seguido de eliminación del grupo protector de bencilo resultante utilizando el reactivo adecuado (por ejemplo, hidrógeno y un catalizador adecuado (paladio en carbono o hidróxido de paladio), 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), o nitrato cérico de amonio (NCA)) en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, agua, o una de sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de 25 a 80 °C, y eventualmente seguido de protección de la amina resultante (por ejemplo, mediante tratamiento con cloruro de 3-nitrofenilsulfonilo en presencia de una base como piridina).

Pueden prepararse los compuestos de fórmula (V) donde L, L^1, L^2, L^3, L^4, P^3, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (V) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI), o una de sus sales adecuadas,



(XVI)

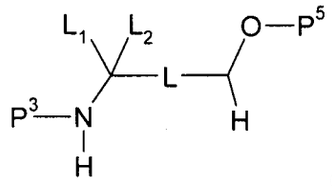
donde LG^5 es un grupo saliente (por ejemplo, hidroxilo o cloro), L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (V), con reactivos como, cuando LG^5 es hidroxilo, azida difenilfosfónica, en presencia de una amina (por ejemplo, trietilamina), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *terc*-butanol, tetrahidrofurano, diclorometano, agua, o una de sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de 25 a 100 °C, o cuando LG^5 es cloro, azida de sodio, en un

disolvente orgánico, por ejemplo, éter, *terc*-butanol, tetrahidrofurano, agua, o una de sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de 25 a 100°C (Angewandte Chemie, 2005, 54, 5188), eventualmente seguido de protección de la amina resultante (por ejemplo, tratamiento con cloruro de 3-nitrofenilsulfonilo en presencia de una base como piridina).

Los compuestos de fórmula (III), (VI), (VII), (VIII), (XIII) y (XV) están contenidos en la bibliografía o pueden prepararse utilizando técnicas conocidas.

Pueden prepararse los compuestos de fórmula (IX) de la siguiente manera:

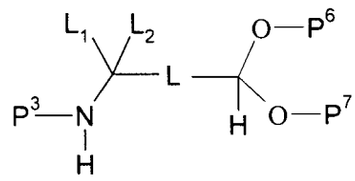
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) o una de sus sales adecuadas,



(XVII)

donde P^5 es hidrógeno o un grupo protector (por ejemplo, terc-butildimetilsililo, tetrahidropirano) y P^3, L, L^1 y L^2 son como se define en fórmula (IX), con un compuesto de fórmula (VI), (VII) o (VIII), o una de sus sales adecuadas, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina cuando P^3 es hidrógeno e hidruro de sodio o di-iso-propilamida de litio cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonilo) en un disolvente orgánico como *N*,*N*-dimetilformamida, *N*-metilpirolidinona, tetrahidrofurano, etanol, *n*-butanol o dimetilsulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 140 °C. Cuando la reacción se lleva a cabo con compuesto de fórmula (VIII), se requiere un segundo paso que involucra la reducción de la cetona (por ejemplo, utilizando borohidruro de sodio o un complejo de borano/catalizador quiral). La eliminación selectiva adecuada del grupo protector (por ejemplo, complejo de ácido fluorhídrico-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico diluido o resina Amberlyst-15 en metanol) y la oxidación del alcohol resultante en el aldehído correspondiente con un agente oxidante adecuado (clorocromato de piridinio, reactivo de Dess-Martin o reactivo de Swern) producen el compuesto de fórmula (IX); o,

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII), o una de sus sales adecuadas,

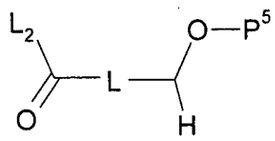


(XVIII)

donde P^6 y P^7 representan un grupo protector de carbonilo acíclico o cíclico (por ejemplo, dimetoxi o dietoxi acetal, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano) y L, L^1, L^2, y P^3 son como se define en fórmula (IX), con un compuesto de fórmula (VI), (VII) o (VIII), o una de sus sales adecuadas, en

presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina cuando P^3 es hidrógeno e hidruro de sodio o di-iso-propilamida de litio cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonilo) en un disolvente orgánico como *N*,*N*-dimetilformamida, *N*-metilpirolidinona, tetrahidrofurano, etanol, n-butanol o dimetilsulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 140 °C. Cuando se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII), a esto le sigue la reducción de la cetona (por ejemplo, con borohidruro de sodio o un complejo de borano/catalizador quiral). La eliminación del grupo protector (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido o resina Amberlyst-15 en metanol) produce un compuesto de fórmula (IX); o,

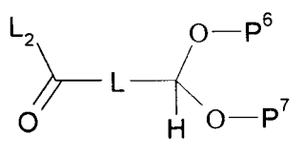
c) cuando L^1 representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX), o una de sus sales adecuadas,



(XIX)

donde P^5 es hidrógeno o un grupo protector (por ejemplo, terc-butildimetilsililo, tetrahidropirano) y, L y L^2 son como se define en fórmula (IX), con un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales adecuadas, en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un paladio sobre carbono adecuado o un catalizador de óxido de platino) en un disolvente orgánico como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, *N*-metilpirolidinona o *N*,*N*-dimetilformamida, que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético, seguido de la eliminación selectiva adecuada del grupo protector (por ejemplo, complejo de ácido fluorhídrico-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico diluido o resina Amberlyst-15 en metanol) y la oxidación del alcohol resultante en el aldehído correspondiente con un agente oxidante adecuado (clorocromato de piridinio, reactivo de Dess-Martin o reactivo de Swern); o

d) cuando L^1 representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX), o una de sus sales adecuadas,



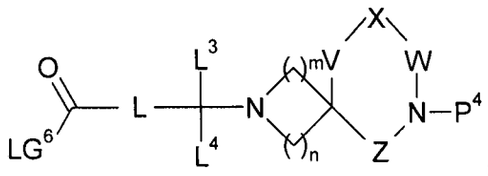
(XX)

donde P^6 y P^7 representan un grupo protector de carbonilo acíclico o cíclico (por ejemplo, dimetoxi o dietoxi acetal, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano) y, L y L^2 son como se define en fórmula (IX), con un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales adecuadas, en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un paladio sobre carbono adecuado o catalizador de óxido de platino) en

un disolvente orgánico, como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, *N*-metipirolidinona o *N*,*N*-dimetilformamida, que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético, seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido o resina Amberlyst-15 en metanol).

Es posible preparar los compuestos de fórmula (XI) de la siguiente manera: convertir un compuesto de fórmula (IX), o un precursor de un compuesto de fórmula (IX) según se describe anteriormente, escogiendo una secuencia apropiada de reacciones, por ejemplo, reducción de un aldehído a un alcohol (por ejemplo, borohidruro de sodio), eliminación selectiva adecuada del grupo protector (por ejemplo, complejo de ácido fluorhídrico-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico diluido o resina Amberlyst-15 en metanol) y conversión de un alcohol en un grupo saliente adecuado (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato); o

Es posible preparar los compuestos de fórmula (XII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXI), o una de sus sales adecuadas,



(XXI)

donde L, L^3, L^4, P^4, m, n, V, W, X y Z son como se define en fórmula (XII), y LG^6 representan hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, cloro) con un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales adecuadas;

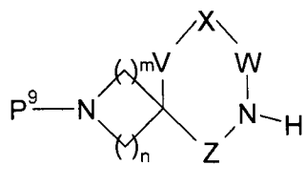
Cuando LG^6 representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) u O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU) en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N*,*N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 60 °C,

Cuando LG^6 representa cloro, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 25°C.

Es posible acceder a los compuestos de fórmula (V), (X), (XIV), (XVI), y (XXI) a través de una reacción de acoplamiento general de un compuesto de fórmula (XIII) donde R^1 eY son como se define en fórmula (I) y LG^4 representan hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, haluro, cloruro), o una de sus sales adecuadas,

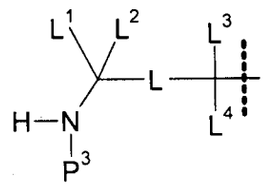
cuando LG^4 representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) u O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N*,*N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 60°C, o

Cuando LG^4 representa un haluro (por ejemplo, cloruro), la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 25°C, con un compuesto de la fórmula general (XXII), o una de sus sales adecuadas,


(XXII)

donde m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I) y,

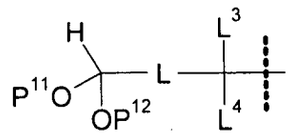
- para los compuestos de fórmula (V), P^9 representa



donde L, L^1, L^2, L^3, L^4 y P^3 son como se define en fórmula (V);

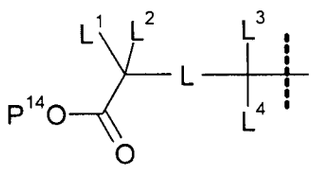
- para los compuestos de fórmula (X), P^9 representa un grupo protector de nitrógeno adecuado, como *terc*-butoxicarbonilo, o

- para los compuestos de fórmula (XIV), P^9 representa



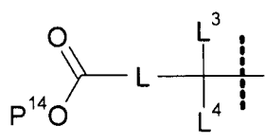
donde L, L^3 y L^4 son como se define en fórmula (XIV), donde P^{11} y P^{12} representan un grupo protector de carbonilo acíclico o cíclico (por ejemplo, dimetoxi o dietoxi acetal, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano), seguido de desprotección adecuada (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido o resina Amberlyst-15 en metanol);

- para los compuestos de fórmula (XVI), P^9 representa



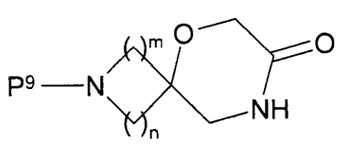
donde L, L^1, L^2, L^3, y L^4 son como se define en fórmula (XVI), donde P^{14} representa un grupo protector de ácido (por ejemplo, metilo, etilo o terc-butilo), seguido de desprotección adecuada (por ejemplo, hidróxido de litio o hidróxido de sodio, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico);

- para los compuestos de fórmula (XXI), P^9 representa



donde L, L^3 y L^4 son como se define en fórmula (XXI), donde P^{14} representan un grupo protector de ácido (por ejemplo, terc-butilo), seguido de desprotección adecuada (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico).

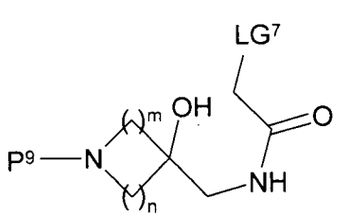
Es posible preparar un compuesto de la fórmula general (XXII), donde V representa un enlace, X representa O, W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$, Z representa $CR^{37}R^{38}$, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{37}, R^{38} cada uno representa hidrógeno, y P^9 representa un grupo protector de nitrógeno adecuado como *terc*-butoxicarbonilo, a partir de un compuesto de fórmula (XXIII)



(XXIII)

donde P^9, m y n son como se define en el compuesto de fórmula (XXII), mediante tratamiento con un agente reductor adecuado como complejo de borano-THF en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a 30-70°C con el complejo de boro resultante descompuesto con una amina adecuada como *N1,N2*-dimetilenamina-1,2-diamina en metanol a 60-90°C.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (XXIII) a partir de un compuesto de fórmula (XXIV)

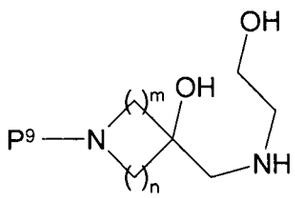


(XXIV)

donde P^9, m y n son como se define en compuesto de fórmula (XXVII), con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado como dimetilsulfóxido a una temperatura en el intervalo de 0-20°C.

Asimismo, el proceso anterior se refiere a simples etapas de oxidación y de reducción, que se llevan a cabo en condiciones estándar establecidas en la bibliografía (por ejemplo, Dess-Martin, Swern, clorocromato de piridinio, oxidaciones del complejo de trióxido de azufre de piridinio). Pueden realizarse convenientemente en un disolvente orgánico como diclorometano, en un intervalo de temperatura entre –78 y 50°C (Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section B: Organic Chemistry, 2004, *100*, 51-70).

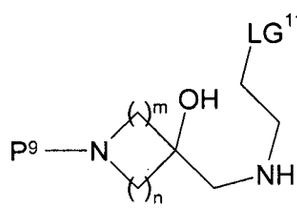
Es posible preparar un compuesto de la fórmula general (XXII), donde V representa un enlace, X representa O, W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$, Z representa $CR^{37}R^{38}$, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{37}, R^{38} cada uno representa hidrógeno, y P^9 representa un grupo protector de nitrógeno adecuado a partir de un compuesto de fórmula (XXIX) en condiciones de reacción adecuadas como en ácido fuerte.



(XXIX)

Es posible fabricar un compuesto de la fórmula general (XXIX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con etanolamina.

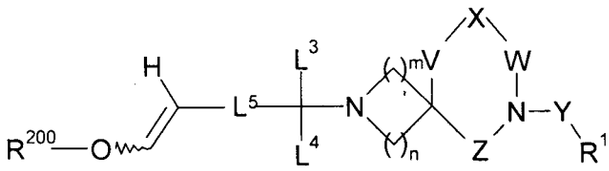
Es posible preparar un compuesto de la fórmula general (XXII), donde V representa un enlace, X representa O, W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$, Z representa $CR^{37}R^{38}$, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{37}, R^{38} cada uno representa hidrógeno, y P^9 representa un grupo protector de nitrógeno adecuado a partir de un compuesto de fórmula (XXX) conde LG^{11} es un grupo saliente adecuado como halógeno, OM u OT.



(XXX)

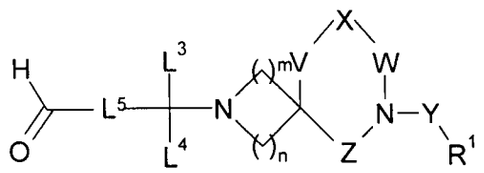
Es posible formar un compuesto de la fórmula general (XXX) a partir de un compuesto de fórmula (XXIX) en condiciones adecuadas.

Es posible preparar un compuesto de fórmula (XIV) a partir de un compuesto de fórmula (XXXI) donde CH_2L^5 es L y R^{200} es alquilo o alquilo sustituido con dialquilamina mediante tratamiento en condiciones ácidas como ácido fórmico.



(XXXI)

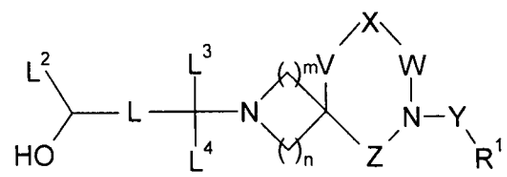
Es posible preparar un compuesto de fórmula (XXX1) a partir de un compuesto de fórmula (XXXII) mediante tratamiento con un compuesto de fórmula (XXXIII).



(XXXII)

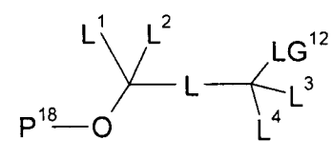
$PPh_3=CHOR^{200}$ (XXXIII)

Es posible preparar un compuesto de fórmula (IV) o (XIV) a partir de un compuesto de fórmula (XXXII) mediante oxidación del alcohol en condiciones adecuadas como utilizando el reactivo de Dess-Martin en un disolvente adecuado como diclorometano con ácido trifluoroacético.



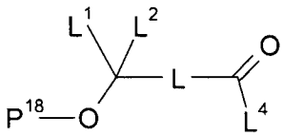
(XXXII)

Es posible fabricar un compuesto de fórmula (XXXII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIII) donde P^{18} es un hidrógeno o un grupo protector adecuado y LG^{12} representa un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato), con un compuesto de fórmula (X) o una de sus sales adecuadas, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético);



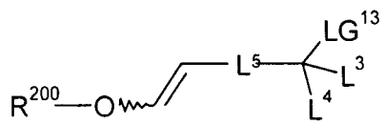
(XXXIII)

Es posible fabricar un compuesto de fórmula (XXXII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIV) donde P^{18} representa hidrógeno o un grupo protector adecuado con un compuesto de fórmula (X), o una de sus sales adecuadas, en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un paladio sobre carbono adecuado o catalizador de óxido de platino), seguido de eliminación del grupo protector (por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético, tiofenol o ácido tioacético);



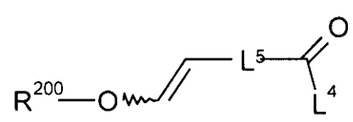
(XXXIV)

Es posible fabricar un compuesto de fórmula (XXXI) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXV) donde CH_2L^5 es L y R^{200} es alquilo o alquilo sustituido con dialquilamina y LG^{13} representa un grupo saliente (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato), con un compuesto de fórmula (X) o una de sus sales adecuadas, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético).



(XXXV)

Es posible fabricar un compuesto de fórmula (XXXI) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXVI) donde CH_2L^5 es L y R^{200} es alquilo o alquilo sustituido con dialquilamina con un compuesto de fórmula (X), o una de sus sales adecuadas, en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o hidrógeno en presencia de un paladio sobre carbono adecuado o un catalizador de óxido de platino), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético).



(XXXVI)

Los compuestos convenientes de fórmula (IV) incluyen aquellos en los que m y n = 2, V = enlace, Z = CH_2, X = O y W = CH_2CH_2, Y = CO, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2,CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2,CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

(XXXVII) representan R^1 = 4-tiazol y 3-tiofeno



(XXXVII)

Los compuestos convenientes de fórmula (X) y los análogos protegidos de nitrógeno adecuados incluyen aquellos en los que m y n = 2, V = enlace, Z = CH_2, X = O y W = CH_2CH_2, Y = CO, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2,CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2,CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

R^1 = 4-tiazol y 3-tiofeno son como se los representa en la fórmula (XXXVII)

Los compuestos convenientes de la fórmula (XIV) incluyen aquellos en los que m y n = 2, V = enlace, Z = CH_2, X = O y W = CH_2CH_2, Y = CO, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2,CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2,CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

R^1 = 4-tiazol y 3-tiofeno son como se los representa en la fórmula (XXXVII).

Los compuestos convenientes de fórmula (XXXI) incluyen aquellos en los que m y n = 2, V = enlace, Z = CH_2, X = O y W = CH_2CH_2, Y = CO, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2,CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3,

CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

R^1 = 4-tiazol y 3-tiofeno son como se los representa en la fórmula (XXXVII).

Los compuestos convenientes de fórmula (XXXII) incluyen aquellos en los que m y n = 2, V = enlace, Z = CH_2, X = O y W = CH_2CH_2, Y = CO, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

R^1 = 4-tiazol y 3-tiofeno son como se los representa en fórmula (XXXVII).

Los compuestos de fórmula (VI), (VII), (VIII), (XIII), (XV), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXVI) y (XXVIII) están disponibles a nivel comercial, se conocen en la bibliografía o son fácilmente preparados por los entendidos en la técnica utilizando uno de los procesos descritos arriba o utilizando técnicas conocidas.

Otros compuestos intermediarios son novedosos y representan un aspecto independiente de la invención. En particular, se describe una cantidad de compuestos intermediarios novedosos que son capaces de provocar un bloqueo a nivel de los receptores muscarínicos M3. Los compuestos intermediarios de la presente invención que tienen actividad como antagonistas muscarínicos incluyen:

(9-(2-(4-(Hidroximetil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona;

(9-(9-Hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona;

(9-(2-(4-(2-Hidroxietil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona;

(9-(2-(5-(2-Hidroxietil)tiofen-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona;

(9-(4-(2-Hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona;

9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona;

(9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los entendidos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención es posible que sea necesario proteger ciertos grupos funcionales como los grupos hidroxilo o amino en los reactivos. Así, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede involucrar, en una etapa adecuada, la adición o la eliminación de uno o más grupos protectores.

Los grupos funcionales de protección y desprotección se describen en "Protective Groups in Organic Chemistry", publicado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) utilizando procesos estándar.

Los compuestos de fórmula I tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular agonistas duales de receptores β adrenérgicos y anticolinérgicos, inclusive los antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3), en particular, los antagonistas de M3. Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen:

1. tracto respiratorio: las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, inclusive el asma, como el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la inducida por la aspirina y los AINE) y el asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente en todos sus niveles, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); la bronquitis, inclusive la bronquitis infecciosa y eosinofílica; el enfisema; la bronquiectasia; la fibrosis cística; la sarcoidosis; el pulmón de granjero y las enfermedades relacionadas; la neumonitis por hipersensibilidad; la fibrosis pulmonar, inclusive la alveolitis fibrosante criptogénica, las neumonias idiopáticas intersticiales, la fibrosis que complica la terapia neoplásica y la infección crónica, inclusive la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones fúngicas; las complicaciones del trasplante pulmonar; los trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar y la hipertensión pulmonar; la actividad antitusiva inclusive el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y la tos iatrogénica; la rinitis aguda y crónica inclusive la rinitis medicamentosa y la rinitis vasomotora; la rinitis alérgica perenne y estacional, inclusive la rinitis nervosa (fiebre del heno); la poliposis nasal; la infección viral aguda, inclusive el resfrío común, y la infección debida al virus sincitial respiratorio, la influenza, el coronavirus (inclusive SARS) o el adenovirus; o la esofagitis eosinofílica;

2. huesos y articulaciones: la artritis asociada con la osteoartritis/osteoartrosis o estas inclusive, tanto primaria como secundaria, por ejemplo, la displasia de cadera congénita; la espondilitis cervical y lumbar y el dolor lumbar bajo y de cuello; la osteoporosis; la artritis reumatoide y la enfermedad de Still; las espondiloartropatías seronegativas, inclusive la espondilitis

anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondartropatía indiferenciada; la artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos como la tuberculosis, inclusive la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; la sinovitis inducida por cristal aguda y crónica, inclusive la gota urato, la enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio y la inflamación de tendones, bursal y sinovial relacionada con la apatita de calcio; la enfermedad de Behcet; el síndrome de Sjogren primario y secundario; la esclerosis sistémica y el escleroderma limitado; el lupus sistémico eritematoso, la enfermedad del tejido conectivo mixto y la enfermedad del tejido conectivo indiferenciado; las miopatías inflamatorias, inclusive la dermatomiositis y la polimiositis; la polimialgia reumática; la artritis juvenil inclusive la artritis inflamatoria idiopática de cualquier estructura articulatoria y los síndromes asociados y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; la vasculitis, inclusive la arteritis de célula gigante, la arteritis de Takayasu, el síndrome de Churg-Strauss, la poliarteritis nodosa, la poliarteritis microscópica y la vasculitis asociada con la infección viral, las reacciones de hipersensibilidad, las crioglobulinas y paraproteínas; el dolor lumbar bajo; la fiebre mediterránea familiar, el síndrome de Muckle-Wells y la fiebre hiberniana familiar, la enfermedad de Kikuchi; las artalgias inducidas por fármacos, la tendonititis y las miopatías;

3. el dolor y la remodelación del tejido conectivo de los trastornos musculoesqueléticos debido a una lesión [por ejemplo, una lesión deportiva] o una enfermedad: la artritis (por ejemplo, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la gota o la artropatía de cristal), otra enfermedad de las articulaciones (como la degeneración de los discos intervertebrales o la degeneración de la articulación temporomandibular), la enfermedad de remodelación ósea (como la osteoporosis, la enfermedad de Paget o la osteonecrosis), la policondritits, el escleroderma, el trastorno del tejido conectivo mixto, las espondiloartropatías o la enfermedad periodontal (como la periodontitis);

4. la piel: la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas y las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; las fito y las fotodermatitis; la dermatitis seborreica, la dermatitis herpetiforme, el liquen plano, el liquen escleroso y atrófico, el pioderma gangrenoso, el sarcoide de piel, el lupus discoide eritematoso, el pénfigo, el penfigoide, la epidermólisis bullosa, la urticaria, el angioedema, la vasculitis, los eritemas tóxicos, las eosinofilias cutáneas, la alopecia areata, la calvicie de patrón masculino, el síndrome de Sweet, el síndrome de Weber-Christian, el eritema multiforme; la celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; la paniculitis; los linfomas cutáneos, el cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; los trastornos inducidos por fármacos, inclusive las erupciones a fármacos fijos;

5. los ojos: la blefaritis; la conjuntivitis, inclusive la conjuntivitis alérgica perenne y la vernal; la iritis; la uveítis anterior y posterior; la coroiditis; los trastornos autoinmunitarios, degenerativos o

inflamatorios que afectan la retina; la oftalmitis inclusive la oftalmitis simpática; la sarcoidosis; inclusive la viral, la fúngica y la bacteriana;

6. el tracto gastrointestinal: la glositis, la gingivitis, la periodontitis; la esofagitis, inclusive el reflujo; la gastroenteritis eosinofílica, la mastocitosis, la enfermedad de Crohn, la colitis inclusive la colitis ulcerativa, la proctitis, la pruritis ani; la enfermedad celiaca, el síndrome del intestino irritable y las alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo, la migraña, la rinitis o el eczema);

7. abdominal: la hepatitis, inclusive la autoinmune, la alcohólica y la viral; la fibrosis y la cirrosis del hígado; la colecistitis; la pancreatitis, aguda y crónica;

8. genitourinaria: la nefritis inclusive la intersticial y la glomerulonefritis; el síndrome nefrótico; la cistitis inclusive la cistitis aguda y la crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; la uretritis aguda y crónica, la prostatitis, la epididiitis, la ooforitis y la salpingitis; la vulvovaginitis; la enfermedad de Peyronie; la disfunción eréctil (masculina y femenina);

9. el rechazo de aloinjertos: aguda y crónica después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o la enfermedad crónica de injerto contra huésped;

10. SNC: mal de Alzheimer y otras demencias inclusive la enfermedad de Creuztfeldt-Jakob y la enfermedad de Creuztfeldt-Jakob de variante nueva; la amiloidosis; la esclerosis múltiple y otros síndrome desmielinizantes; la aterosclerosis cerebral y la vasculitis; la arteritis temporal; la miastenia grave, el dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, de origen central o periférico) inclusive el dolor visceral, la cefalea, la migraña, la neuralgia del trigémino, el dolor facial atípico, el dolor de los huesos y las articulaciones, el dolor como consecuencia del cáncer y la invasión tumoral; los síndromes del dolor neuropático, inclusive las neuropatías asociadas con VIH, posterpéticas y diabéticas; la neurosarcoidosis; las complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos, inclusive la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus, la púrpura trombocitopénica idiopática, la fascitis eosinofílica, el síndrome hiper-IgE, el síndrome antifosfolipídico;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; inclusive el síndrome de deficiencia inmune adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary y los síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: la aterosclerosis que afecta la circulación coronaria y periférica; la pericarditis; la miocarditis, las cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes, inclusive el sarcoide al miocardio; las lesiones por reperfusión isquémica; la endocarditis, la valvulitis y la aortitis,

inclusive la aortitis infecciosa (por ejemplo, la sifilítica); la vasculitis; los trastornos de las venas proximal y periférica, inclusive la flebitis y la trombosis, inclusive la trombosis venosa profunda y las complicaciones de las venas varicosas;

14. oncología: el tratamiento de cánceres comunes, inclusive el de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y los tumores cerebrales y las neoplasias que afectan la médula (inclusive las leucemias) y los sistemas linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; inclusive, la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y los síndromes paraneoplásicos; y,

15. el tracto gastrointestinal: la enfermedad celíaca, la proctitis, la gastroenteritis eosinofílica, la mastocitosis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la colitis microscópica, la colitis indeterminada, el trastorno del intestino irritable, el síndrome del intestino irritable, la diarrea no inflamatoria, las alergias relacionadas con los alimentos que tienen efecto remoto desde el intestino, por ejemplo, la migraña, la rinitis y el eczema.

Así, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según se define anteriormente en la presente, para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este según se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye la "profilaxis", a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberán interpretarse de forma acorde.

Se espera que la profilaxis sea particularmente importante para el tratamiento de las personas que hayan sufrido, o se consideran en riesgo de sufrir, un episodio previo de la enfermedad o la afección en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen las que tienen una historia familiar de la enfermedad o la afección, o aquellos a quienes se los ha identificado a través de pruebas o exámenes genéticos como particularmente sensibles a desarrollar la enfermedad o la afección.

La invención proporciona además aún un proceso para tratar o reducir el riesgo de una enfermedad o afección inflamatoria (inclusive una enfermedad o afección obstructiva de las vías respiratorias reversible) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este según se define anteriormente en la presente.

En particular, pueden utilizarse los compuestos de esta invención en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y rinitis.

Para los usos terapéuticos antemencionados, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si inhalado, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo en peso corporal (µg/kg) a 100 microgramos por kilogramo en peso corporal (µg/kg). Alternativamente, si el compuesto se administra oralmente, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo en peso corporal (µg/kg) a 100 miligramos por kilogramo en peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse por sí solos, pero se administrarán generalmente en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal de fórmula (I) (ingrediente activo) se encuentra en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se describen procesos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

En función del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre 0,05 y 99 %p (por ciento en peso), más preferentemente entre 0,05 y 80 %p, aun más preferentemente entre 0,10 y 70 %p, y aun más preferentemente entre 0,10 y 50 %p, de ingrediente activo; estos porcentajes en peso se basan en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente en la presente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente en la presente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo, sobre la piel o el pulmón y/o vías respiratorias) en forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de hidrofluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o mediante administración rectal en forma de supositorios, o transdérmicamente.

Las formulaciones de polvo seco y aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención pueden administrarse mediante inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto se presenta deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferentemente un diámetro medio de masa inferior a 10 μm, y puede suspenderse en una mezcla de propelentes con ayuda de un dispersante, como un ácido graso C_8-C_{20} o sal de este, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquilsacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse a través de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador monodosis o multidosis, y puede ser un inhalador de polvo seco por aspiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Los portadores adecuados son los azúcares, por ejemplo, la lactosa, la glucosa, la rafinosa, la melecitosa, el lactitol, el maltitol, la trehalosa, la sacarosa, el manitol y el almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede recubrirse con otra sustancia. La mezcla de polvos puede dispensarse también en cápsulas de gelatina dura que contengan la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad consiste en procesar el polvo finamente dividido en microesferas que se descomponen durante el proceso de inhalación. Este polvo esferonizado puede colocarse en el reservorio de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler® en el que una unidad dosificadora mide la dosis deseada que después es inhalada por el paciente. Con este sistema, el ingrediente activo, con o sin sustancia portadora, es administrado al paciente.

Para la administración oral, el compuesto de la invención puede mezclarse con un adyuvante o portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, la gelatina o la polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina y similares, y después comprimirse en comprimidos. Si es necesario recubrir los comprimidos, pueden recubrirse los núcleos, preparados como se describe anteriormente, con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, puede recubrirse el comprimido con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, puede mezclarse el compuesto de la invención con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto utilizando los excipientes antemencionados para los

comprimidos. También, pueden colocarse formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención en cápsulas de gelatina dura.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden presentarse en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contengan el compuesto de la invención, cuyo equilibrio sea azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros agentes espesantes u otros excipientes conocidos para los entendidos en la técnica.

En particular, pueden utilizarse los compuestos de la presente invención y sus sales en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como (sin limitación) la artritis reumatoide, la osteoartritis, el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la psoriasis y la enfermedad inflamatoria de los intestinos; los compuestos de la invención pueden combinarse con los siguientes agentes: agentes antiinflamatorios no esteroideos (en adelante AINE), inclusive los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 aplicados tópica o sistémicamente (como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno y ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); inhibidores de la ciclooxigenasa donadores de óxido nítrico (CINOD); glucocorticosteroides (administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares, como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales, como glucosamina.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse conjuntamente en otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

Por tanto, la invención además se refiere a terapias combinadas donde se administra un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención, concomitante o secuencialmente o como una preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas anteriormente.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una citoquina o un agonista o antagonista de la función de las citoquinas (inclusive los agentes que actúan sobre las vías de señalización de las citoquinas, como los moduladores del sistema SOCS), inclusive los interferones alfa, beta y gama; el factor de crecimiento similar a insulina de tipo I (IGF-1); las interleuquinas

(IL) inclusive la IL1 a la 17, y los antagonistas o inhibidores de la interleuquina, como la anakinra; los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab; adalimumab, y CDP-870) y los antagonistas del receptor TNF, inclusive las moléculas de inmunoglobulina (como etanercept) y los agentes de bajo peso molecular como la pentoxifilina.

Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (como CD20 (rituximab), MRA-aILl6R) o linfocitos T (CTLA4-Ig, HuMax Il-15).

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un modulador de la función del receptor de quimioquina, como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX_3CR1 para la familia $C\text{-}X_3\text{-}C$.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMP), es decir, las estromelisinas, las colagenasas y las gelatinasas, así como también la agrecanasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), la colagenasa-2 (MMP-8), la colagenasa-3 (MMP-13), la estromelisina-1 (MMP-3), la estromelisina-2 (MMP-10) y la estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, inclusive los agentes como la doxiciclina.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de una proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), como zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofen-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno piridinilo-sustituido como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina, como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor de leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4, y LTE4 seleccionados del grupo compuesto por fenotiazin-3-1 como L-651,392; compuestos de amidino como CGS-25019c; benzoxalaminas como ontazolast; bencenocarboximidamidas como BIIL 284/260; y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) como una metilxantanina, inclusive teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE, inclusive un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor de histamina de tipo 1 como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada oral, tópica o parenteralmente.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una bomba inhibidora de protones (como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina de tipo 2 gastroprotector.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor de la histamina de tipo 4.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, seudoefedrina, hidrocloruro de nafazolina, hidrocloruro de oximetazolina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, hidrocloruro de xilometazolina, hidrocloruro de tramazolina o hidrocloruro de etilnorepinefrina.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cromona, como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un glucocorticoide, como flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente que modula un receptor hormonal nuclear como PPAR.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, como talidomida o un derivado de este, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores como las tiopurinas, y los corticosteroides como la budesonida.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente antibacteriano como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antiviral inclusive aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido como nevirapina o efavirenz.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente cardiovascular como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente reductor de lípidos como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente del SNC como un antidepresivo (como sertralina), un fármaco anti-Parkinson (como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP como tasmar, un inhibidor de A-2 , un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico neuronal), o un fármaco antialzheimer como donepezilo, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, como un analgésico que actúa a nivel central o periférico (por ejemplo, un opioide

o un derivado de este), la carbamazepina, la fenitoína, el valproato de sodio, la amitriptilina u otros agentes antidepresivos, el paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroideo.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente anestésico local aplicado parenteral o tópicamente (inclusive inhalado) como la lignocaína o un derivado de esta.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también puede utilizarse en combinación con un agente antiosteoporosis, inclusive un agente hormonal como raloxifeno, o un bifosfonato como alendronato.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con: (i) un inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista del factor activador de plaquetas (PAF) ; (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de interleuquina (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de las moléculas de adhesión inclusive el antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) un inhibidor de quinasa como un inhibidor de la tirosina quinasa (como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina/treonina quinasa (como un inhibidor de una MAP quinasa como p38, JNK, proteinquinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) un inhibidor de deshidrogenasa de fosfato de la glucosa 6; (ix) un antagonista del receptor de kinin-B.sub1. - o B.sub2. ; (x) un agente antigota, por ejemplo colchicina; (xi) un inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) un agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) un factor de crecimiento transformador (TGFβ); (xv) un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) un factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) un factor estimulante de la colonia macrófago/ granulocito (GM-CSF); (xviii) una crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquiquinina NK.sub1. o NK.sub3., como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) un inhibidor de elastasa como UT-77 o ZD-0892; (xxi) un inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) ; (xxiii) una molécula homóloga receptora quimioatrayente expresada en las células TH2, (como un antagonista de CRTH2); (xxiv) un inhibidor de P38; (xxv) un agente modulador de la función de los receptores similares a Toll (TLR); (xxvi) un agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos como P2X7; (xxvii) un inhibidor de la activación del factor de transcripción como NFkB, API o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor de glucocorticoides (receptor de GR).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo, para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica) de un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

- un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroideos (receptor de GR);
- un inhibidor de PDE4, inclusive un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina (como un antagonista del receptor CCR1);
- un esteroide (como budesonida); y
- un inhibidor de la función de la quinasa p38.

También, puede utilizarse un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de estos, según se lo utiliza en oncología médica, como un agente alquilante (por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfano o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina como etoposida, teniposida, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citostático como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de 5α-reductasa como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión celular cancerígena (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteinasa, como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR como N-(3-cloro-4-

fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico, como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endoteliar antivascular bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja a través de otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v\beta 3$ o una angiostatina);

(vi) un agente vascular dañino, como la combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

(vii) un agente utilizado en la terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas enumeradas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) un agente utilizado en un abordaje de terapia génica, por ejemplo abordajes para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida por genes) como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y abordajes para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; o

(ix) un agente utilizado en un abordaje inmunoterapéutico, por ejemplo abordajes ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citoquinas como la interleuquina 2, la interleuquina 4 o el factor de estimulación de la colonia macrófago/granulocito, los abordajes para disminuir la anergia T celular, los abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, los abordajes que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y abordajes que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo una sal de adición de ácido como hidrocloruro (por ejemplo, un dihidrocloruro), hidrobromuro (por ejemplo, un dihidrobromuro), trifluoroacetato (por ejemplo, un ditrifluoroacetato), sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

La invención se ilustrará ahora, de modo no limitante, con referencia a los siguientes ejemplos en los que se utilizaron los siguientes métodos generales:

Métodos generales

Los espectros de ^{1}H NMR se registraron en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o un Varian *Mercury*-VX 300 MHz. Se utilizaron los picos centrales de cloroformo-*d* (δ_H 7,27 ppm), dimetilsulfóxido-d_6 (δ_H 2,50 ppm), acetonitrilo-d_3 (δ_H 1,95 ppm) o metanol-d_4 (δ_H 3,31 ppm) como referencias internas. Se desarrolló la cromatografía en columna utilizando gel de sílice: sílice Fisher Scientific 60A, tamaño de partícula 35-70 micrones, Davisil® o 0,040-0,63 mm, cartuchos KP-Sil biotage preempaquetados. A menos que se establezca lo contrario, los materiales de partida estaban disponibles a nivel comercial. Todos los disolventes y los reactivos comerciales eran de grado de laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron.

Se utilizó el siguiente proceso para análisis LC/MS:

Instrumento Agilent 1100; Columna C_{18} Waters Symmetry, 2,1 x 50 mm; APCI de masas o multimodo (APCI + ESI; velocidad de flujo 1 mL/min; longitud de onda 220 nm; disolvente A: agua + TFA al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,1% ; gradiente 5-95%/B durante 8 min.

Se llevó a cabo la purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo o metanol en solución de TFA acuosa al 0,2% o ácido fórmico acuoso al 0,1% utilizando una columna SunFire™ prep C8 OBD™ 5µm 30 x 100mm (Waters Corporation) a una velocidad de flujo de 35 mL/min o un gradiente de acetonitrilo o metanol en una solución de acetato de amonio acuoso al 0,1% o ácido fórmico acuoso al 0,1% utilizando una columna Xbridge® 50 x 19mm (Waters Corporation) a una velocidad de flujo de 18,5 mL/min.

Métodos generales para los ejemplos 101-115 y 279-285

Se utilizaron los siguientes métodos para el análisis LC/MS:

Se analizaron los compuestos finales con MS3 y los intermediarios, con MS4.

MS3: Instrumento espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Micromass ZQ ligado a un sistema Hewlett Packard HP1100 LC. La inyección de muestras se realiza con un automuestreador Gilson 215. El espectrómetro tiene una fuente de electrospray que opera en modo iónico positivo y negativo. Se alcanza la detección adicional utilizando un detector de la dispersión evaporativa de luz Sedex 55, a una. Velocidad de flujo de 1 ml/min; una longitud de onda 254 nm; disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1% ; gradiente B al 5-95% durante 20 min.

MS4: Instrumento espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Finnigan AQA ligado a un sistema Hewlett Packard 1050 LC con un detector de arreglo de diodos UV y automuestreador. El espectrómetro tiene una fuente de electrospray que opera en modo iónico positivo. Se realizó la detección adicional con un detector de la dispersión evaporativa de la luz Sedex 65, una velocidad de flujo de 1 ml/min; una longitud de onda de 254 nm; disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1% ; gradiente B al 5-95% durante 5 min.

Los espectros de NMR se registraron en uno de tres instrumentos:
un espectrómetro Varian Unity Inova 400 que operaba a 400 MHz para ^{1}H equipado con una sonda de triple resonancia de detección inversa de 5 mm para la detección de ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P con el campo magnético proporcionado por un magneto superconductor de los instrumentos de Tesla Oxford 9.4 y una estación de trabajo Sun Microsystems SunBlade 1000 como anfitriona.
Un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 que opera a 400 MHz para ^{1}H equipado con una sonda TXI para triple detección inversa de 5 mm para la detección of ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N con el campo magnético proporcionado por un magneto superconductor de los instrumentos Tesla Oxford 9.4 y una estación de trabajo n HP wx5000 que opera con Windows XP con el software WIN-NMR como computador anfitrión.
Un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 que opera a 300 MHz para H1 equipado con una sonda de doble frecuencia estándar de 5mm para la detección de H1 y C13 con el campo magnético proporcionado por un magneto superconductor Tesla Bruker 7.05 y una estación de trabajo HP que opera con Windows 2000 con el software Bruker XWIN-NMR como anfitrión.
La cromatografía en columna se llevó a cabo con gel de sílice: gel de sílice Fluka 60, tamaño de partícula de 35 a 70 micrones, cartuchos Teledyne Isco, Inc. RediSep®Rf preempaquetados o cartuchos Isolute Flash Si II SPE. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron.
Se llevó a cabo la purificación mediante HPLC preparatoria de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo en una solución de TFA acuosa al 0,1% o ácido fórmico al 0,1% acuoso utilizando una columna C18 Phenomenex Gemini® (250 x 21,2 mm, 5 micrones) como una fase estacionaria a una velocidad de flujo de 18 mL/min.
Las abreviaturas o los términos utilizados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

SCX:	Intercambio de cationes fuertes – Extracción en fase sólida basada en silicona con un reactivo de ácido sulfónico
HPLC:	cromatografía líquida de alta resolución
DCM:	diclorometano
DMF:	*N,N*-Dimetilformamida
NMP:	1-metilpirrolidin-2-ona
THF:	tetrahidrofurano
TFA:	ácido trifluoroacético
DMSO:	dimetilsulfóxido
ac:	acuoso
h:	horas
min:	minutos

g:	gramos
mL:	mililitros
RT:	temperatura ambiente
MP-TsOH65:	resina de intercambio de iones unida a un polímero macroporoso suministrada por Biotage.
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
NBS	*N*-bromosuccinimida
T3P	anhídrido del ácido propanofosfónico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
MTBE	éter metil *terc*-butílico
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico

Cartucho con eluyente de enlace NH_2 Varian: intercambio de aniones fuertes. Extracción en fase sólida basada en silicona con un reactivo NH_2.

Se obtuvo la sal hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo de WuXi Pharma Tech

El acetato de 7-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona o sal HCl (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) tiene un e.e. de 86 a 94%.

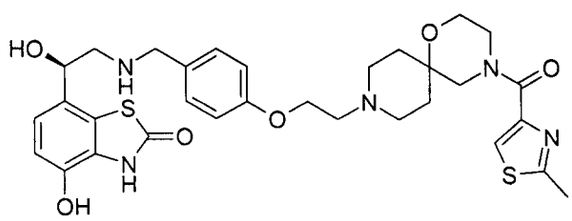
La (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) tiene un e.e. de 92 a 96% .

Paquete de identificación para compuestos del título/subtítulo:

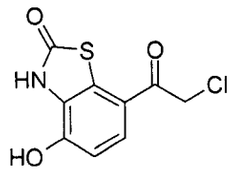
Struct=Name 9,0,7 de CambridgeSoft Corporation

Ejemplo 1

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



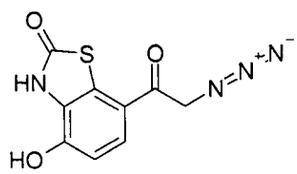
a) 7-(2-Cloro-acetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona



Se añadió etanol (1500 mL) a una mezcla de 7-acetil-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (150 g) (WO2004/016578) y dicloroyodato de benciltrimetilamonio (374 g) en un matraz equipado con un agitador superior. Se calentó la mezcla a 78°C durante 1 h y se dejo en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla en agua (2 L) y se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua, se filtró hasta casi sequedad y se suspendió en acetato de etilo. Se calentó la mezcla a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo frío (200 mL) y se resuspendió en dietil éter (1 L). Se recogió el sólido, se filtró nuevamente y se lavó con éter (200 mL) y se secó al *vacío* para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 164 g.

m/z 244 $(M+H)^+$ (APCI)

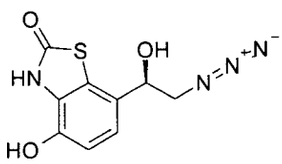
b) 7-(2-Azido-acetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona



Se disolvió 7-(2-cloro-acetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (ejemplo 1, etapa a) (331 g) en *N,N*-dimetilformamida (1800 mL) y se agitó en un baño helado durante 10 minutos. Se añadió azida de sodio (88,3 g) por porciones durante 15 minutos. Se agitó la reacción durante 72 horas y se dividió entonces la mezcla de reacción en 3 porciones iguales y cada una se desactivó por separado en hielo y agua (2,5 L). El sólido se eliminó por filtración y se lavó con agua (1 L) y se resuspendió en acetonitrilo (1,5 L). Se evaporó el disolvente y se añadió una porción adicional de acetonitrilo (1 L) y el solvente se evaporó nuevamente en un producto seco. Se añadió dietiléter (1,5 L)y se agitó la mezcla hasta alcanzar una suspensión homogénea. Se recogió el sólido y se secó al vacío a 35°C durante 24 horas para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 285 g.

m/z 251 $(M+H)^+$ (APCI)

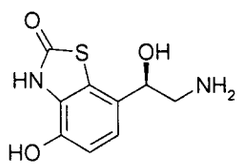
c) 7-[(1*R*)-2-Azido-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona



Se añadió (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-Amino-2-indanol (149 g) por porciones al complejo de borano-tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano, 2997 mL) durante 25 minutos manteniendo una temperatura de 20 a 25°C. Se agitó la mezcla a 20°C durante otros 30 minutos, se enfrió a 0°C y se añadió 7-(2-azido-acetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (ejemplo 1, etapa b) (250 g) por porciones manteniéndose la temperatura de 0 a 5°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h adicional a 0°C y se desactivó por goteo con metanol (350 g, 442 mL) (¡advertencia, efervescencia!). Un exotermo elevó la temperatura a 17°C. Se evaporó la reacción hasta una espuma marrón y redisolvió en acetato de etilo (1,2 L). Se añadió ácido clorhídrico acuoso (87 mL conc. HCl en 1,2 L de agua) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 30 minutos. Se separó la capa acuosa y se lavó con acetato de etilo fresco (2 x 600 mL). Se lavó la solución orgánica combinada con agua (1,2 L). Se filtró la capa acuosa a través de Celite y se extrajo con acetato de etilo (600 mL). Se combinaron las soluciones de acetato de etilo, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron . Se suspendió el sólido resultante en etanol/diclorometano al 5% (2 L), se agitó durante 3 h, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 213 g.

m/z 253 $(M+H)^+$ (APCI)

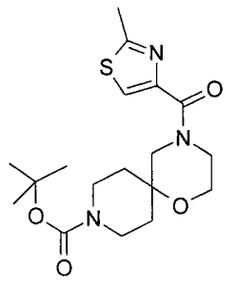
d) 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona, sal acetato



Se añadió una pasta 87L de tipo paladio en carbono al 5% (22 g) a 7-[(1*R*)-2-azido-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (ejemplo 1, etapa c) (225 g) disuelta en etanol (3 L). Se agitó la reacción en hidrógeno (3 bares) durante 48 h. Se añadieron 10 g del catalizador y la hidrogenación continuó durante otros 5 días. Se filtró la mezcla de reacción y se suspendió el sólido (producto+ catalizador) en etanol (2,5 L); entonces se añadió ácido acético (150 mL) y se agitó todo durante la noche. La mezcla se filtró nuevamente para eliminar el catalizador de paladio en carbono. Se evaporó una solución a sequedad y se mezcló a temperatura de ebullición constante con tolueno (2 x 1 L). El sólido se suspendió en tetrahidrofurano (1 L) durante 4 horas, se filtró y se secó a 40°C al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 57 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 6,85 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,54 (dd, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H) + 5 protones intercambiables

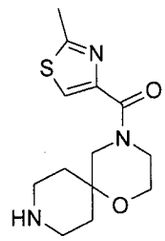
e) 4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo



Se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (solución 1,57M en THF, 4,18 mL) a una solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (1,92 g), ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (0,94 g) y trietilamina (5,48 mL) en DMF (70 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 2,30 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,95 (s, 1H), 3,80-3,45 (m, 8H), 3,18-2,96 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 11H)

f) hidrocloruro de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona

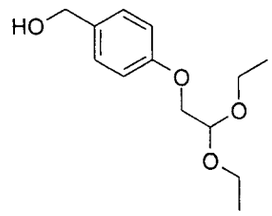


Se añadió ácido trifluoroacético (10 mL) a una solución de 4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 1, etapa e) (2,3 g) en DCM (50 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 16 h. Se evaporó el disolvente al vacío. Se añadió tolueno (50 mL) y se evaporó la mezcla al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (20 mL) y se aplicó un cartucho SCX preempapado con metanol. Se lavó el cartucho con metanol (250 mL) y se eluyó con solución 3M de amoníaco en metanol (150 mL). Se evaporó el eluyente al vacío y el residuo se disolvió en MeCN (100 mL). Se añadió HCl (solución 1M en dietil éter, 10 mL) y se

evaporó el disolvente al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento 1,90 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 9,16 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,12-2,90 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H).

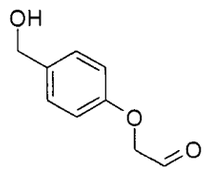
g) [4-(2,2-Dietoxi-etoxi)-fenil]-metanol



Se añadió carbonato de cesio (39,4 g) a una solución de 4-hidroximetil-fenol (10 g) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (12,73 mL) en DMF (200 mL) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 16 h. Se vertió la reacción en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (250 mL) y salmuera (250 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un isohexano a gradiente de dietil éter para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 9,5 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29-7,25 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 2H), 4,83 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,00 (d, J = 5,2Hz, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,0Hz, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

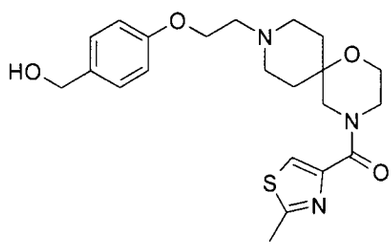
h) 2-(4-(Hidroximetil)fenoxi)acetaldehído



Se añadió HCl 2M (4 mL) a una solución de (4-(2,2-dietoxietoxi)fenil)metanol (ejemplo 1, etapa g) (0,9 g) en acetona (20 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 16 h a temperatura ambiente. Se concentró la reacción al vacío y se extrajo la solución acuosa resultante con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia, que se utilizó

directamente en la etapa siguiente. Rendimiento 0,50 g.

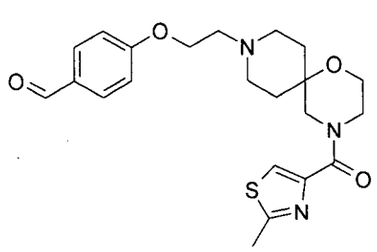
i) (9-(2-(4-(Hidroximetil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se añadió hidrocloruro (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 1, etapa f) (0,38 g) a una solución de 2-(4-(hidroximetil)fenoxi)acetaldehído (ejemplo 1, etapa h) (0,17 g) en NMP (10 mL) y ácido acético (0,06 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min, entonces se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (0,32 g) y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se diluyó la reacción con metanol (30 mL) y se aplicó a un cartucho SCX preempapado con metanol. Se lavó el cartucho con metanol (250 mL) y se eluyó con solución 3M de amoníaco en metanol (150 mL). Se evaporó el eluyente al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,32 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 7,86 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,85 (dt, J = 8,7, 1,1 Hz, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,66 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 3,61-3,55 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 5H), 2,47-2,42 (m, 4H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 2H).

j) 4-(2-(4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)benzaldehído



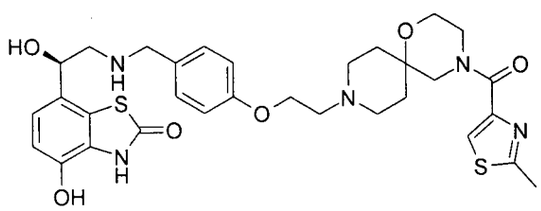
Se añadió dióxido de manganeso (0,65 g) a una solución de (9-(2-(4-(hidroximetil)fenoxi)etil)-1-

oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (0,32 g) (ejemplo 1, etapa i) en DCM (20 mL) y se calentó la suspensión negra resultante a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción pasó a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con DCM (2 x 30 mL) y el filtrado combinado y los lavados se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,25 g.

m/z 430 $(M+H)^+$ (APCI)

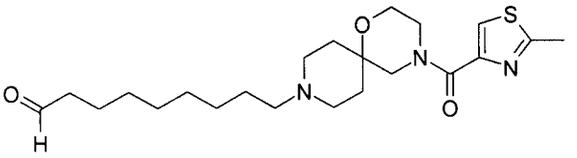
^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 9,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,26-4,11 (m, 2H), 3,77-3,46 (m, 6H), 2,78 - 2,65 (m, 5H), 2,48-2,34 (m, 4H), 1,76-1,36 (m, 4H).

k) ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió HCl (solución 2M en éter, 0,29 mL) a una solución de acetato de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (ejemplo 1, etapa d) (0,17 g) en NMP (1 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió la solución resultante a una solución de 4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)benzaldehído (ejemplo 1, etapa j) (0,25 g) en NMP (4 mL) y se agitó durante 1 h. Se enfrió la reacción a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g) por porciones. Se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se repartió la reacción entre tampón fosfato pH 7.2 (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se basificó la fase acuosa con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. Se redisolvió el residuo en acetonitrilo (50 mL) y se acidificó con ácido trifluoroacético (1 mL). Se añadió tolueno (50 mL) y se evaporó la mezcla al vacío. Se disolvió la goma resultante en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 10 mL) se filtró. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se trituró el residuo con éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,35 g.

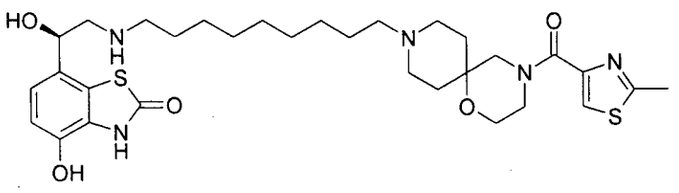
m/z 640 $(M+H)^+$ (APCI)



Se añadió DMSO (0,32 mL) y trietilamina (0,32 mL) a una solución de (9-(9-hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 2, etapa a) (0,32 g) en diclorometano (5 mL). Se enfrió la mezcla en un baño de sal y hielo y se añadió trióxido de azufre de piridina (0,36 g). Se agitó la reacción a -10°C durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h. Se diluyó la reacción con DCM (20 mL) y se vertió en salmuera (20 mL). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo: trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,25 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 9,66 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 3,72-3,46 (m, 8H), 3,31 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,44-2,18 (m, 8H), 1,73-1,14 (m, 12H)

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,17 g) a una solución de 9-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)nonanal (ejemplo 2, etapa b) (0,23 g) y ácido acético (0,03 mL) en metanol (15 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 10 min y se enfrió a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,17 g) y se agitó la mezcla durante 16 h. Se concentró la reacción al vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de agua y acetonitrilo (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se trituró el residuo con éter y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

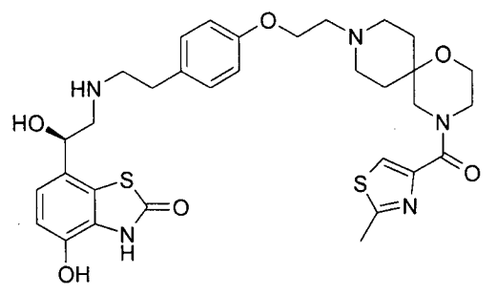
Rendimiento 0,15 g.

m/z 632 $(M+H)^+$ (APCI)

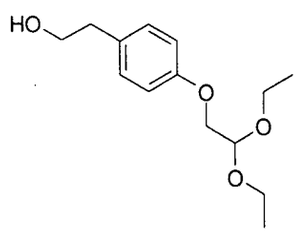
^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,42 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 3,78-3,56 (m, 6H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,07-2,88 (m, 8H), 2,69 (s, 3H), 2,07-1,89 (m, 4H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,3 -1,24 (m, 10H) + 1 protón oculto por el pico de disolvente.

Ejemplo 3

Dihidrocloruro de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



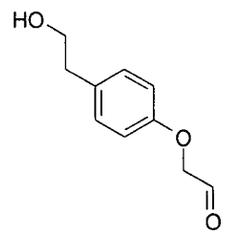
a) 2-(4-(2,2-Dietoxietoxi)fenil)etanol



Se añadió carbonato de cesio (28,3 g) a una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (10 g) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,79 mL) en DMF (150 mL). Se calentó la solución resultante a 90°C durante 16 h. Se vertió la reacción en agua (500 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 200 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron entonces con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano a gradiente acetato de etilo:isohexano 1:1 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 10 g.

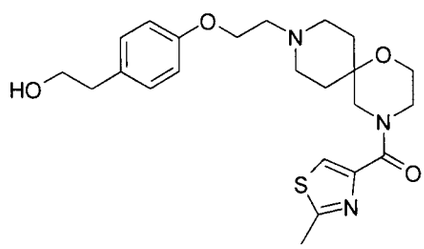
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,83 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,87-3,70 (m, 4H), 3,70-3,56 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 6,9 Hz, 6H). OH no observado.

b) 2-(4-(2-Hidroxietil)fenoxi)acetaldehído



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 mL) a una solución de 2-(4-(2,2-dietoxietoxi)fenil)etanol (ejemplo 3, etapa a) (0,76 g) en 1,4-dioxano (10 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se diluyó la reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron entonces con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo que se utilizó directamente. Rendimiento 0,35 g.

c) (9-(2-(4-(2-Hidroxietil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona

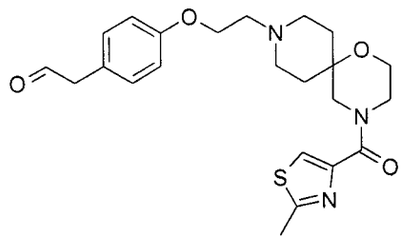


Se añadió hidrocloruro de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 1, etapa f) (0,63 g) a una solución de 2-(4-(2-hidroxietil)fenoxi)acetaldehído (ejemplo 3, etapa b) (0,541 g) en una mezcla de NMP (10 mL) y ácido acético (0,11 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (0,64 g) y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se diluyó la reacción con metanol (30 mL) y se aplicó a un cartucho SCX preempapado con metanol. Se lavó el cartucho con metanol (100 mL) y se eluyó con una solución 3M de amoníaco en metanol (100 mL). Se evaporó el eluyente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón. Rendimiento 0,74 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 7,86 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84-6,77 (m, 2H), 4,24-

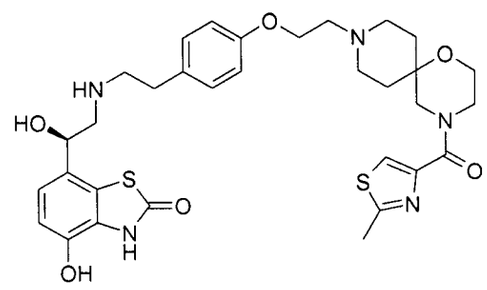
4,15 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68-3,54 (m, 8H), 3,00 (s, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 5H), 2,51-2,42 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 2H).

d) 2-(4-(2-(4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenil)acetaldehído



Se añadió ácido trifluoroacético (0,04 mL) a una solución de 9-(2-(4-(2-hidroxietil)fenoxi)etil)-4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4-aza-9-azoniaspiro[5,5]undecano (ejemplo 3, etapa c) (0,22 g) en DCM (3 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,31 g) y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (0,5 mL), una solución de bicarbonato de sodio (0,5 mL) y se añadió entonces éter (5 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se separó la capa orgánica y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (1 mL) y agua (1 mL), entonces se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente que se utilizó inmediatamente. Rendimiento 0,19 g.

e) Dihidrocloruro de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,10 g) a una solución de 2-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenil)acetaldehído (ejemplo 3, etapa d) (0,14

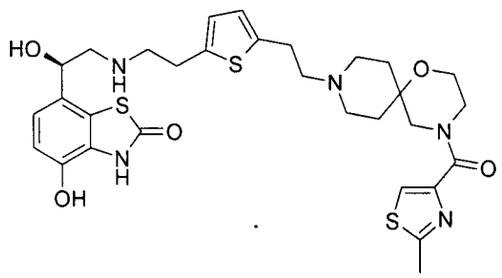
g) y ácido acético (0,02 mL) en metanol (1 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (0,103 g), se agitó la reacción durante 10 min y se evaporó al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (5 mL) y se añadió HCl en éter (1M, 2 mL) y se evaporó el disolvente al vacío. Se trituró el residuo con éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,075 g.

m/z 654 $(M+H)^+$ (APCI)

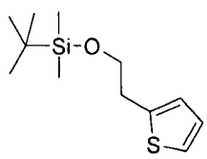
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11,50-11,14 (m, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98-6,92 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,0 -4,96 (m, 1H), 4,42 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,83 - 3,55 (m, 5H), 3,52-3,43 (m, 5H), 3,22-3,04 (m, 4H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,11-1,93 (m, 4H) + 2 protones ocultos por el disolvente.

Ejemplo 4

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) *terc*-Butildimetil(2-(tiofen-2-il)etoxi)silano

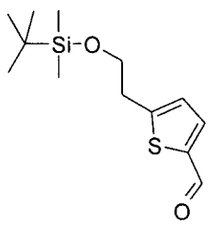


Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (12,66 g) por porciones a 2-(2-tienil)etanol (9,0 g) e imidazol (5,7 g) en DMF (35 mL). Se agitó la solución resultante durante 18 h. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporaron los disolventes al vacío. Se realizó la purificación mediante

cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:isohexano 99:1 a 96:4 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 16 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 (d, 1H), 6,92 (dd, J = 5,0, 3,2 Hz, 1H), 6,83-6,82 (m, 1H), 3,82 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

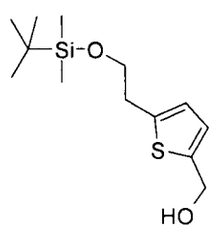
b) 5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído



Se añadió *n*-butillitio (2,5M en hexanos, 30 mL) por goteo a una solución de *terc*-butildimetil(2-(tiofen-2-il)etoxi)silano (ejemplo 4, etapa a) (16 g) en terahidrofurano (250 mL) a -78°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción a 0°C y se agitó durante 1 h. Se enfrió entonces la reacción a -78°C y se añadió DMF (34 mL) durante 10 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con isohexano:acetato de etilo 93:7 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 15,4 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,06 (td, J = 6,1, 0,1 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 2,9 Hz, 9H), 0,02 (s, 6H).

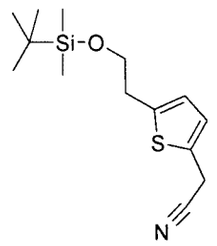
c) (5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metanol



Se añadió borohidruro de sodio (1,74 g) a una solución de 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído (12,4 g) (ejemplo 4, etapa b) en etanol (120 mL) a 0°C. Se agitó la solución resultante a 0°C durante 1 h. Se repartió la mezcla de reacción entre salmuera y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 12,1 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,65 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 0,89 (d, J = 2,8 Hz, 9H), 0,03 (d, J = 3,1 Hz, 6H).

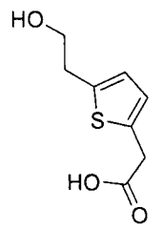
d) 2-(5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)acetonitrilo



Se añadió trifenilfosfina (13,04 g) y tetrabromuro de carbono (15,71 g) en una porción a una solución de (5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metanol (ejemplo 4, etapa c) (10,94 g) en DCM (20 mL) a 0°C. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió cianuro de tetraetilamonio (8,96 g). Se diluyó la mezcla con diclorometano (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo 95:5 a 94:6 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 7,6 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87-6,84 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 3,84 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

e) Ácido 2-(5-(2-Hidroxietil)tiofen-2-il)acético

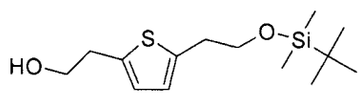


Se añadió una solución de 2-(5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)acetonitrilo (ejemplo 4, etapa d) (3 g) en etanol (30 mL) a una solución agitada de hidróxido de potasio (1,20 g) en agua (30 mL). Se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 4 horas. Se concentró la reacción al vacío *y*

se repartió la mezcla resultante entre salmuera y acetato de etilo. Se enfrió la capa acuosa con hielo, se acidificó mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento 1,75 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

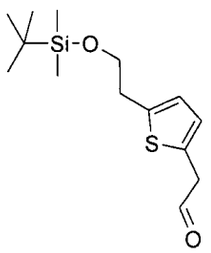
f) 2-(5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)etanol



Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (6,63 g) por porciones a una solución de imidazol (2,99 g) y ácido 2-(5-(2-hidroxietil)tiofen-2-il) acético (3,9 g) (ejemplo 4, etapa e) en DMF (50 mL) durante 20 minutos. Se agitó la solución resultante durante 1 h. Se añadió entonces THF (50 mL) y la reacción se enfrió en un baño helado. Se añadió una solución de carbonato de potasio (4,05 g) en agua (50 mL) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se repartió la reacción entre acetato de etilo y salmuera. Se separó la capa orgánica y se lavó dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en THF (80 mL) y se añadió el complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1M en THF, 62,8 mL) por goteo. Se agitó la solución resultante durante 2 h y se desactivó mediante la adición por goteo de metanol (30 mL). Se evaporaron entonces los disolventes al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con isohexano:acetato de etilo 83:17 para dar el compuesto del subtítulo como un líquido amarillo. Rendimiento 4,6 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,69-6,63 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 4H), 3,05-2,91 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,03 (s, 6H) + protones intercambiables

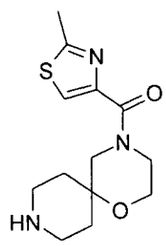
g) 2-(5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,38 g) a una solución de 2-(5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)etanol (ejemplo 4, etapa f) (0,22 g) en diclorometano (5 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se añadió una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 10 min. Se separó la capa orgánica y se lavó con una solución de una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y salmuera (10 mL), entonces se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente que se utilizó inmediatamente. Rendimiento 0,21 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,70 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,83-3,78 (m, 4H), 2,98 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,02 (s, 6H)

h) Trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona

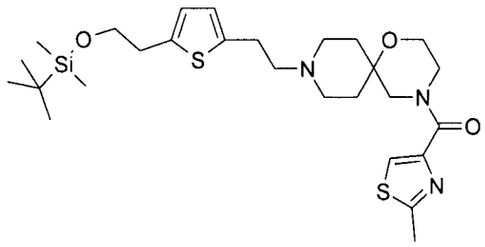


Se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (solución 1,57M en THF, 2,49 mL) a una solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (1 g), ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (0,56 g) y trietilamina (3,26 mL) en DMF (30 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se repartió la reacción entre agua (500 mL) y acetato de etilo (200 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron entonces con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se disolvió el aceite resultante en diclorometano (30 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) por goteo. Esto se agitó entonces durante 1 hora y se concentró al vacío. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con tolueno (20 mL). Se trituró la goma resultante con éter para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 1,20 g.

m/z 282 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 8,59-8,18 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 3,86-3,49 (m, 6H), 3,22-2,86 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 2H).

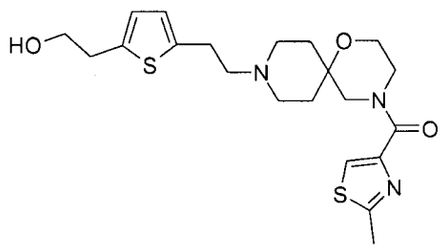
i) (9-(2-(5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se añadió trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,25 g) a una solución de 2-(5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)acetaldehído (0,2 g) (ejemplo 4, etapa g) en una mezcla de NMP (5 mL) y ácido acético (0,04 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 g). Se agitó la mezcla durante 1 h y se vertió en tampón pH 7.2 (50 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con tampón pH 7,2 (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron entonces con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo:trietilamina 4:1:0,05 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,23 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,86 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 3,76 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,70-3,57 (m, 6H), 3,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,91-2,81 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 4H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 9H), 0,01-0,00 (m, 6H).

j) (9-(2-(5-(2-Hidroxietil)tiofen-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona

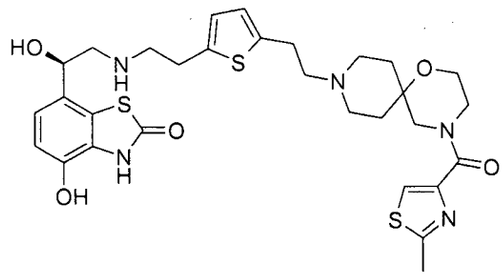


Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 mL) a una solución de (9-(2-(5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa i) (0,235 g) en metanol (5 mL) y se agitó la solución resultante durante 1 h. Se evaporó el disolvente al vacío *y* se mezcló el residuo a temperatura de ebullición

constante con tolueno y se redisolvió en metanol (~2 mL). Se disolvió el residuo en metanol (10 mL) y se aplicó a un cartucho SCX preempapado con metanol. Se lavó el cartucho con metanol (100 mL) y se eluyó con amoníaco 1M en una solución de metanol (100 mL). Se evaporó el eluyente al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,12 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 7,87 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,70-3,51 (m, 8H), 2,84 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,4 -2,38 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H).

k) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



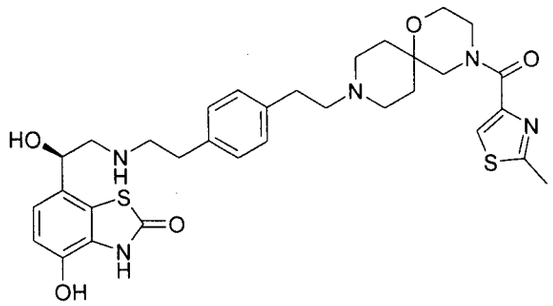
Se añadió ácido trifluoroacético (0,02 mL) a una solución de (9-(2-(5-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa j) (0,128 g) en DCM (5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,15 g) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se redisolvió el residuo en MeOH (1 mL). Se añadió ácido acético (0,04 mL) seguido de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,19 g) y se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,157 g) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío *y* se trituró el residuo con éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,04 g.

m/z 644 $(M+H)^+$ (APCI)

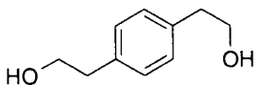
^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,92 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84-6,73 (m, 3H), 4,89 (dd, J = 7,9, 5,4 Hz, 1H), 3,74-3,62 (m, 6H), 3,44-3,07 (m, 14H), 2,68 (s, 3H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 5

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



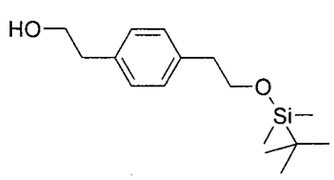
a) 2,2'-(1,4-fenileno)dietanol



Se añadió un complejo de sulfuro de borano-metilo (solución 2M en tetrahidrofurano, 80 mL) durante 20 min a una solución agitada de ácido 2,2'-(1,4-fenileno)diacético (10,20 g) en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió en un baño helado. Después de 16 h, se desactivó la mezcla de reacción cuidadosamente con metanol (40 mL). Se evaporó una solución al vacío y se repartió la goma resultante entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Se separó la solución de acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 8,64 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (s, 4H), 3,86 (t, 4H), 2,85 (t, 4H) + 2 protones intercambiables.

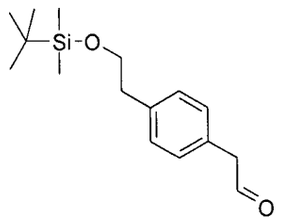
b) 2-{4-[2-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-fenil}-etanol



Se añadió *terc*-butildimetiloclorosilano (9,68 mL) a una solución de 2,2'-(1,4-fenileno)dietanol (ejemplo 5, etapa a) (8,64 g) e imidazol (10,21 g) en DMF seca (100 mL), se enfrió en un baño helado. Después de 45 min, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y se evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con isohexano:acetato de etilo 5:1 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 6,20 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21-7,13 (m, 4H), 3,92-3,76 (m, 4H), 2,92-2,76 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,02 (s, 6H)

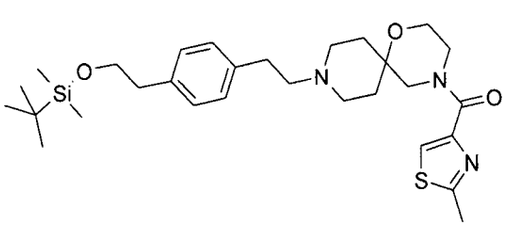
c) 2-(4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)fenil)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,38 g) a una solución de 2-(4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)fenil)etanol (ejemplo 5, etapa b) (0,21 g) en diclorometano (5 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se añadió una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 10 min. Se separó la fase orgánica y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), entonces se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente que se utilizó inmediatamente. Rendimiento 0,20 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,74 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

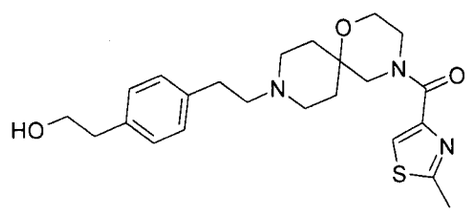
d) (9-(4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se añadió trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,26 g) a una solución de 2-(4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)fenil)acetaldehído (ejemplo 5, etapa c) (0,2 g) y ácido acético (0,04 mL) en NMP (5 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,23 g). Se agitó la mezcla durante 1 h, se vertió en tampón pH 7.2 (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con tampón pH 7.2 (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron entonces con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo:trietilamina 80:15:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,30 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,90 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 3,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,71-3,60 (m, 6H), 2,77-2,67 (m, 7H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H) + 4 protones ocultos con picos de disolventes.

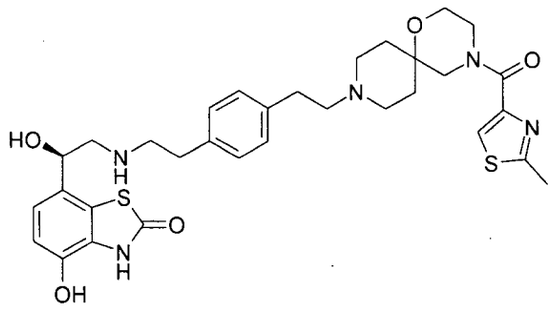
e) (9-(4-(2-Hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 mL) a una solución de (9-(4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 5, etapa d) (0,3 g) en metanol (5 mL) y se agitó la solución resultante durante 1 h. Se evaporó el disolvente al vacío *y* se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con tolueno y se redisolvió en metanol (~2 mL). Se diluyó el residuo con metanol (10 mL) y se aplicó a un cartucho SCX preempapado con metanol. Se lavó el cartucho con metanol (100 mL) y se eluyó con amoníaco 1M en una solución de metanol (100 mL). Se evaporó el eluyente al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,86 (s, 1H), 7,09 (s, 4H), 4,24 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,69-3,55 (m, 8H), 2,68 (s, 3H), 2,45-2,38 (m, 4H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H) + 6 protones ocultos con picos de disolventes.

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



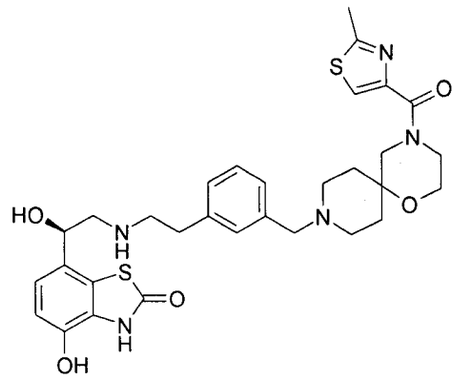
Se añadió ácido trifluoroacético (0,04 mL) a una solución de (9-(4-(2-hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 5, etapa e) (0,21 g) en DCM (5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,25 g) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron entonces con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se redisolvió el residuo en MeOH (1 mL). Se añadió ácido acético (0,04 mL), seguido de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,19 g) y se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,157 g) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío *y* se trituró el residuo con éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,17 g.

m/z 638 $(M+H)^+$ (APCI)

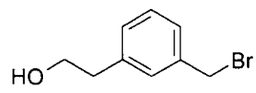
^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 3,76-2,90 (m, 20H), 2,68 (s, 3H), 2,14-1,75 (m, 4H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 6

Difluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona

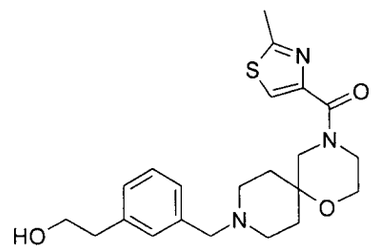


a) 2-(3-(Bromometil)fenil)etanol



Se añadió complejo de dimetilsulfuro de borano (solución 2M en THF, 5,78 mL) por goteo a una solución de ácido 2-(3-(bromometil)fenil)acético (1,06 g) en THF (10 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 10 min. Entonces, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió entonces metanol (5 mL) y se concentró la mezcla al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano a gradiente de dietil éter para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 1 g.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,24 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), OH no observado.

b) 9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona

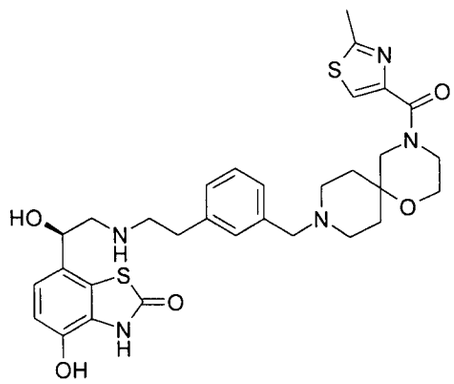


Se añadió 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,11 g) a una solución de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4,

etapa h) (0,2 g) y trietilamina (0,17 mL) en acetonitrilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (25 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (25 mL). Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 80:15:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,15 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,85 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,71-3,54 (m, 8H), 3,42 (s, 2H), 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 4H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,03 mL) a una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 6, etapa b) (0,17 g) en DCM (5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,21 g) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron entonces con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se redisolvió el residuo en metanol (25 mL). Se añadió ácido acético (0,04 mL) seguido de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,16 g) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño

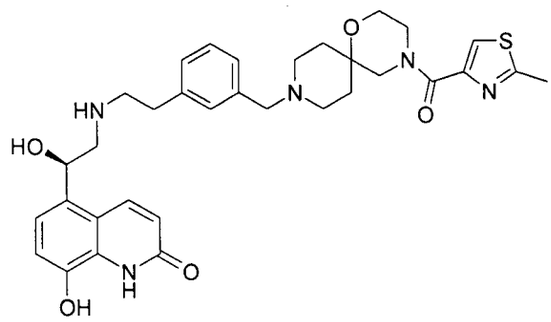
helado antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,16 g). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h y se concentró. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío *y* se trituró el residuo con éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,125 g.

m/z 624 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,74-3,58 (m, 6H), 3,29-2,97 (m, 10H), 2,67 (s, 3H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 7

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,02 mL) a una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 6, etapa b) (0,11 g) en DCM (5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Entonces, se añadió periodinano de Dess-Martin (0,14 g) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se redisolvió el residuo en metanol (25 mL). Se añadió ácido acético (0,02 mL) seguido de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,09 g) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño helado antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,08 g). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h y se concentró al

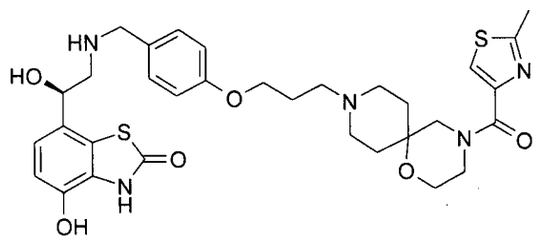
vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (50 mL) y tampón pH 7.2 (50 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 92:8:0,8. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se disolvieron en THF (1 mL). Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,05 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío *y* se trituró el residuo con éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,06 g.

m/z 618 $(M+H)^+$ (APCI)

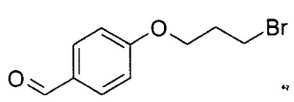
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,74-3,57 (m, 4H), 3,32-2,98 (m, 12H), 2,67 (s, 3H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,87-1,67 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 8

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(3-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 4-(3-Bromopropoxi)benzaldehído

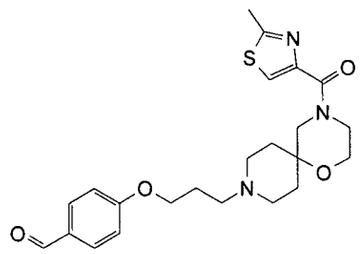


Se añadió 1,3-dibromopropano (20,0 g) a una suspensión agitada de 4-hidroxibenzaldehído (4,0 g) y carbonato de potasio (7,0 g) en acetona (80 mL). Después de 16 h, se calentó la mezcla a reflujo

durante otras 2 h, se enfrió, se filtró para eliminar los inorgánicos y se evaporó una solución al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano para eliminar el 1,3-dibromopropano y después el diclorometano:isohexano 2:1 para recoger el compuesto del subtítulo. Rendimiento 3,45 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (quinteto, J = 6,1 Hz, 2H)

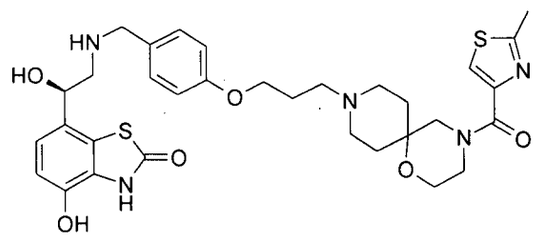
b) 4-(3-(4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)benzaldehído



Se calentó una mezcla de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,244 g), 4-(3-bromopropoxi)benzaldehído (ejemplo 8, etapa a) (0,15 g) y trietilamina (0,344 mL) en MeCN (2 mL) a 60°C. Después de 16 h, se evaporó la mezcla de reacción al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina, 10:1 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 0,24 g.

m/z 444 $(M+H)^+$ (APCI)

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(3-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió cloruro de hidrógeno (0,4 mL de una solución 1M en dietil éter) a una solución agitada de 4-(3-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)benzaldehído (ejemplo 8, etapa b) (0,15 g) y acetato de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-

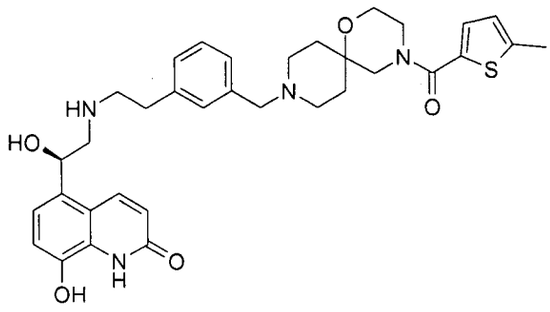
2(3H)-ona (ejemplo 1, etapa d) (0,15 g) en MeOH (15 mL). Después de 5 minutos, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,05 g). Después de 16 h, se concentró la solución a ~2 mL y se repartió entre acetato de etilo y tampón fosfato pH 7.2 (20 mL). Se lavó la solución de acetato de etilo con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío *y* se trituró el residuo con éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,045 g.

m/z 654 $(M+H)^+$ (APCI)

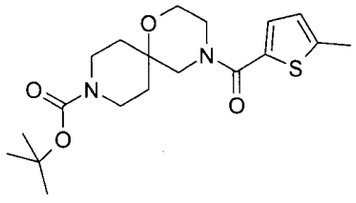
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 4H), 3,78 - 2,94 (m, 14H), 2,71 (s, 3H), 2,19 - 2,00 (m, 4H), 1,85 - 1,66 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 9

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



a) 4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

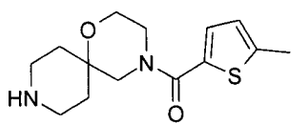


Se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (solución 1,57M en THF, 0,64 mL) a una

solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (0,26 g), ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (0,142 g) y trietilamina (0,84 mL) en DMF (8 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron entonces con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano 1:1 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,32 g.

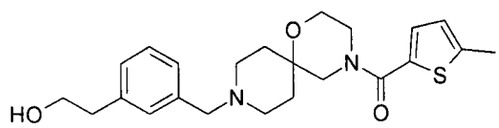
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 8H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

b) Trifluoroacetato de (5-metiltiofen-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se trató 4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 9, etapa a) (0,32 g) en DCM (3 mL) con ácido trifluoroacético (1,0 g). Después de 2 h, se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se mezcló a temperatura de ebullición constante dos veces con tolueno para dar el compuesto del subtítulo que se utilizó directamente. Rendimiento 0,32 g.

c) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona

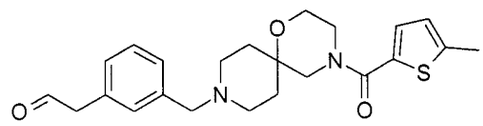


Se añadió 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,136 g) a una solución agitada de trifluoroacetato de (5-metiltiofen-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,250 g) y trietilamina (0,278 mL) en MeCN (5 mL). Después de 1 h, se concentró la mezcla de reacción y se aplicó a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,24 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,24 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,70-6,67 (m, 1H), 3,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,0 Hz,

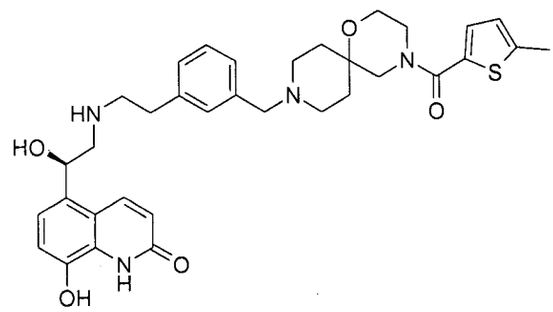
2H), 2,55-2,48 (m, 5H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,70-1,50 (2Hs bajo pico de agua). No se observó un solo protón intercambiable.

d) 2-(3-((4-(5-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,16 g) a una solución agitada de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (0,13 g) (ejemplo 9, etapa c) y ácido trifluoroacético (0,036 g) en DCM (4 mL) bajo nitrógeno. Después de 0,5 h, se añadió la solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL) y la solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y se extrajo la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo.
Rendimiento 0,13 g. Utilizado directamente.

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



Se añadió (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,179 g) a una solución agitada de 2-(3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 9, etapa d) (0,13 g) y ácido acético (0,031 mL) en MeOH (5 mL). Después de 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,114 g) . Después de otros 15 min, se añadió acetato de etilo (30 mL) y se lavó la mezcla de reacción con tampón pH 7 (30 mL) y se evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco "880" acuoso 92:7:1 para dar el intermedio sililado. Se disolvió este intermedio en THF (2 mL) y se añadió trihidrofluoruro de

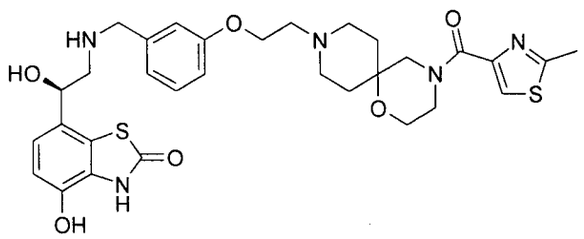
trietilamina (0,062 mL). Después de 16 h, se evaporó la reacción al vacío, se añadió tolueno (150 mL) y se evaporó la mezcla al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío *y* se trituró el residuo con dietil éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,05 g.

m/z 617 $(M+H)^+$ (APCI)

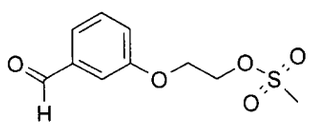
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10,55-10,45 (m, 2H), 9,95-9,84 (m, 0,2H), 9,68-9,57 (m, 0,8H)(rotámeros), 8,97-8,74 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 0,2H), 7,25-7,21 (m, 0,8H))(rotámeros), 7,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,58 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,27-6,18 (m, 1H), 5,37-5,30 (m, 2H), 4,44-4,40 (m, 0,5H), 4,35-4,29 (m, 1,5H), 3,73-3,63 (m, 4H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,31-2,94 (m, 8H), 2,46 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

Ejemplo 10

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) metanosulfonato de 2-(3-formilfenoxi)etilo

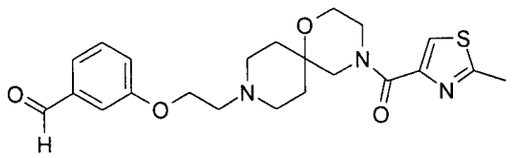


Se añadió 2-bromoetanol (10,23 g) y carbonato de potasio (11,32 g) a una solución de 3-hidroxibenzaldehído (5 g) en acetonitrilo (100 mL) y se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 72 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio acuoso diluido helado. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en DCM (30 mL) y se

añadió trietilamina (3,44 mL). Se enfrió una solución a 0°C y se trató por goteo con cloruro de metanosulfonilo (1,89 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se lavó la mezcla dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano 6:4. Se evaporaron las fracciones puras al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 3,50 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,62-4,59 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 3,10 (s, 3H).

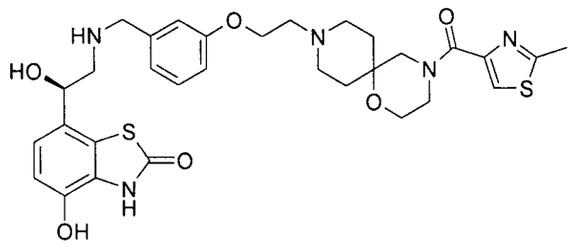
b) 3-(2-(4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)benzaldehído



Se añadió metanosulfonato de 2-(3-formilfenoxi)etilo (ejemplo 10, etapa a) (0,38 g) a una solución de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,62 g) y trietilamina (0,55 mL) en acetonitrilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 16 h a 65°C. Se evaporó el disolvente al vacío *y* se repartió el residuo entre acetato de etilo (25 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (25 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47:5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,48 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 7,96 (s,1H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,75 - 3,47 (m, 6H), 2,80 - 2,62 (m, 5H), 2,55 - 2,37 (m, 4H), 1,74 - 1,40 (m, 4H).

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



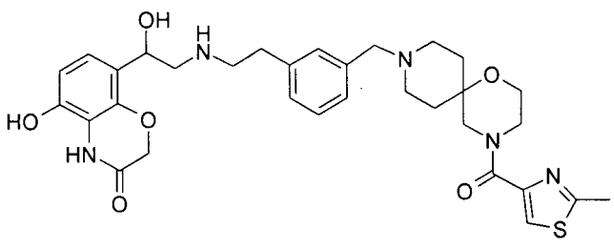
Se añadió 3-(2-(4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)benzaldehído (ejemplo 10, etapa b) (0,24 g) a una mezcla de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,15 g) y ácido acético (0,032 mL) en metanol (2 mL). Se agitó la mezcla durante 30 min y se enfrió en un baño helado. Entonces, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,18 g) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 mL) y tampón fosfato pH 7,2 (50 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío *y* se trituró el residuo con éter y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,21 g.

m/z 640 $(M+H)^+$ (APCI)

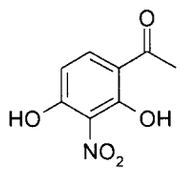
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,26-4,12 (m, 2H), 3,76-3,53 (m, 8H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,1 -1,97 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 11

Ditrifluoroacetato de 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 1



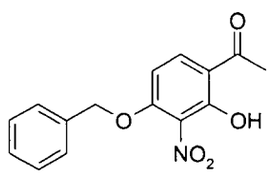
a) 1-(2,4-Dihidroxi-3-nitrofenil)etanona



Se añadió 2-nitrobenceno-1,3-diol (24,5 g) por porciones durante 15 minutos a una solución de cloruro de aluminio vigorosamente agitada (46,3 g) en nitrobenceno (325 mL). Se añadió entonces anhídrido acético (15,7 mL) por goteo a la mezcla durante otros 15 minutos y la mezcla se calentó entonces a 100°C durante 5 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se desactivó cuidadosamente con ácido clorhídrico helado 2M (300 mL). Se extrajo la mezcla con dietil éter (2 x 500 mL) y se extrajeron los extractos de dietil éter combinados con hidróxido de sodio acuoso 2M (2 x 400 mL). Se lavaron los extractos básicos combinados con dietil éter (4 x 500 mL) y se acidificaron a pH 1 con ácido clorhídrico 2M (700 mL). Se eliminó el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón amarillento. Rendimiento 29,5 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 13,32 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 28,2 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

b) 1-(4-(Benciloxi)-2-hidroxi-3-nitrofenil)etanona

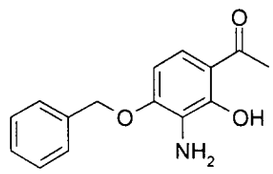


Se añadió *terc*-butóxido de litio (4,06 g) a una solución agitada de 1-(2,4-dihidroxi-3-nitrofenil)etanona (ejemplo 11, etapa a) (10 g) en DMF (100 mL), bajo nitrógeno, manteniéndose

la temperatura interna por debajo de 30°C. Después de agitar durante otros 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió bromuro de bencilo (6,03 mL) y se agitó la mezcla durante otras 20 h. Se añadió más bromuro de bencilo (3 mL) y se agitó la mezcla durante 24 h. Se desactivó la reacción con agua (300 mL), se añadió hidróxido de sodio acuoso 1M (50 mL) y se lavó la mezcla con dietil éter (2 x 300 mL), se filtró a través de Celite para asistir la separación. Se enfrió la solución básica en hielo/agua, se acidificó con ácido clorhídrico helado 2M (200 mL) y se eliminó por filtración del precipitado resultante, se lavó con agua y se secó para dar un sólido marrón claro. El sólido se suspendió con etanol (100 mL) durante 1 h y se eliminó por filtración, se lavó con etanol frío (20 mL) y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro. Rendimiento 6,8 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 13,04 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 5H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,64 (s, 3H) + 3 protones intercambiables no observados.

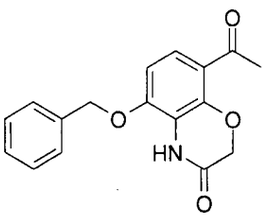
c) 1-(3-Amino-4-(benciloxi)-2-hidroxifenil)etanona



Se añadió polvo de zinc (5,5 g) por porciones a una suspensión de 1-(4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-nitrofenil)etanona (ejemplo 11, etapa b) (5,5 g) en ácido acético (55 mL) durante 15 minutos, manteniéndose la temperatura interna por debajo de 40°C con un baño helado. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite (advertencia: se calienta - no permitir que se seque), se lavó con ácido acético y se vertió el filtrado en hielo/agua (500 mL). Se eliminó el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro. Rendimiento 4,8 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

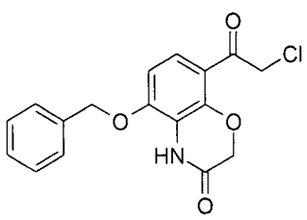
d) 8-Acetil-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



Se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (1,8 mL) por goteo a una mezcla agitada de 1-(3-amino-4-(benciloxi)-2-hidroxifenil)etanona (ejemplo 11, etapa c) (5,2 g) e hidrogenocarbonato de sodio (3,74 g) en DMF (30 mL) y se agitó durante 2 h. Se añadió carbonato de cesio (7,90 g) y se calentó la mezcla a 100°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se desactivó con agua (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL), se lavó con agua (3 x 300 mL) y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó al vacío. Se trató el residuo sólido con dietil éter, se filtró y se secó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido beige. Rendimiento 5,7 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

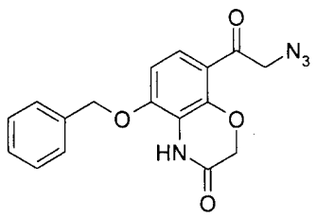
e) 5-(Benciloxi)-8-(2-cloroacetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



Se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (14,17 g) a una solución agitada de 8-acetil-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (ejemplo 11, etapa d) (5,5 g) en una mezcla de diclorometano (100 mL), ácido acético (33 mL) y agua (5,5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 20 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se trató con bisulfito de sodio acuoso (5,78 g en 100 mL) y se agitó durante otros 30 min. Se diluyó la mezcla con dietil éter (200 mL) y se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con agua y dietil éter, y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro. Rendimiento 5,6 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,69 (s, 2H).

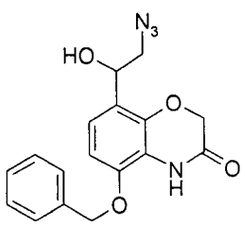
f) 8-(2-Azidoacetil)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



Se añadió azida de sodio (1,176 g) a una suspensión de 5-(benciloxi)-8-(2-cloroacetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (ejemplo 11, etapa e) (4,8 g) en DMF (50 mL) y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en hielo/agua y se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro. Rendimiento 4,6 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,63 (s, 2H).

g) 8-(2-Azido-1-hidroxietil)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 1



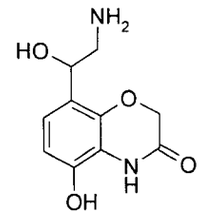
Se trató una suspensión de 8-(2-azidoacetil)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (ejemplo 11, etapa f) (2 g) en etanol (80 mL) con borohidruro de sodio (0,224 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1,5 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el sólido bruto con acetona (20 mL) para dar 1,6 g del producto racémico.

Separación de la mezcla racémica:

Se disolvió 8-(2-azido-1-hidroxietil)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona racémica (2,5 g) en metanol a una concentración de 10 mg/mL y se separó mediante HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak®AS (250 x 50 mm ID, tamaño de partícula de 20 μm) eluida con etanol. Se combinaron las fracciones que contenían el primer isómero de elución y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,67 g.

m/z 339 $(M-H)^-$ (APCI)

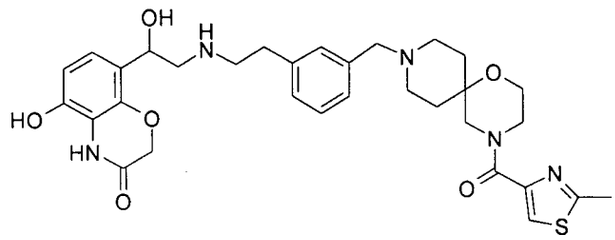
h) Acetato de 8-(2-Amino-1-hidroxietil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 1



Se agitó vigorosamente una mezcla de 8-(2-azido-1-hidroxietil)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 1 (ejemplo 11, etapa g) (0,67 g) en etanol (30 mL) con catalizador de paladio en carbono al 10% (0,210 g) en una presión de hidrógeno de 4 bares durante 18 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente por filtración a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido acético (15 mL) y etanol (15 mL) y se agitó la mezcla con catalizador de paladio en carbono al 10% (0,210 g) en una presión de hidrógeno de 4 bares durante 18 horas. La mezcla se filtró y se añadió catalizador fresco de paladio en carbono al 10% (0,210 g) y continuó la agitación en una presión de hidrógeno de 4 bares durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se añadió catalizador fresco de paladio en carbono al 10% (0,210 g) y continuó la agitación a una presión de hidrógeno de 4 bares durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con acetonitrilo (30 mL) para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,33 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 6,85 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,74 - 4,69 (m, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 2,74 - 2,50 (m, 2H), 1,83 (s, 3H). No se observaron seis protones intercambiables.

i) Ditrifluoroacetato de 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 1



Se enfrió una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 6, etapa b) (0,198 g) en DCM (7 mL) en un baño helado y se trató con ácido trifluoroacético (0,037 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (303 mg). Se agitó la mezcla a 20°C durante 30 minutos. Se añadió más periodinano de Dess-Martin (303 mg) y

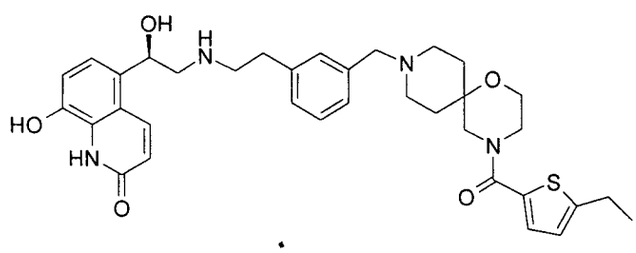
continuó la agitación durante otros 30 minutos. Se trató la mezcla con solución saturada de tiosulfato de sodio (7 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (7 mL) y se agitó todo vigorosamente durante 10 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió por goteo a una solución de acetato de 8-(2-amino-1-hidroxietil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 1 (ejemplo 11, etapa h) (110 mg) en metanol (5 mL) que se había enfriado a 0°C y se trató con ácido acético (0,022 mL) seguido de HCl (1M en éter, 0,387 mL) y después con cianoborohidruro de sodio (37 mg). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 2 horas. Se evaporó la mezcla hasta un volumen de 3 mL y se repartió entre acetato de etilo (30 mL) y tampón fosfato acuoso (pH = 7,2) (50 mL). Se acidificó la capa acuosa mediante la adición de ácido acético y pasó a través de un cartucho SCX de 10 g. Se lavó la columna con agua y se purgó entonces con amoníaco 7N en metanol para eluir el producto. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en metanol, se trató con ácido acético (0,5 mL) y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,059 g.

m/z 622 $(M+H)^+$ (APCI)

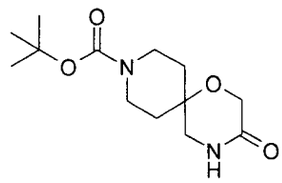
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 9,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,58 - 6,55 (m, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,29 - 2,98 (m, 10H), 2,68 (s, 3H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 12

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(3-((4-(5-etiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



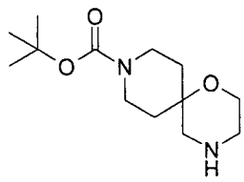
a) 3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió cloruro de cloroacetilo (4,88 mL) por goteo a una mezcla vigorosamente agitada a 0°C de carbonato de potasio (17,43 g) en agua (78 mL) y 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,4 g) en acetato de etilo (92 mL). Después de 30 minutos a 0°C, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en THF (200 mL) y se lo añadió por goteo durante 3 horas a una solución agitada bajo nitrógeno y se calentó a reflujo terc-butóxido de potasio (1M en *terc*-butanol, 75 mL) y THF (250 mL). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 18 horas. Se eliminó la mayoría del disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera, se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo y se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante trituración con una mezcla de éter (30 mL) e isohexano (20 mL) para dar el producto del subtítulo. Rendimiento 8,20 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,95 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,10 (d, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

b) 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo

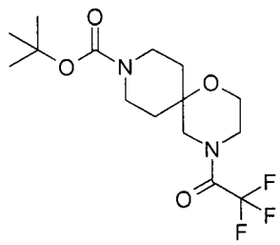


Se trató una solución de 3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 12, etapa a) (8,2 g) en THF (100 mL) por goteo con complejo de borano THF (1M en THF, 91 mL) y se calentó la mezcla resultante a 55°C durante 2 horas. Se añadió complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 15,17 mL) y se calentó la mezcla resultante a 55°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se desactivó con metanol, entonces se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (250 mL) y se trató la solución con *N1,N2*-dimetiletano-1,2-diamina (10 g) y se calentó la mezcla resultante a

reflujo durante 6 horas. Se añadió *N1*,*N2*-dimetiletano-1,2-diamina (3 g) y se calentó a reflujo continuo durante 6 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se evaporaron los disolventes a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con trietilamina al 1% y metanol al 5% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 7,40 g.

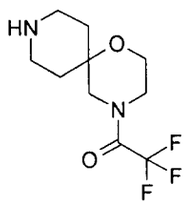
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,72 (s, 2H), 3,68 - 3,64 (m, 2H), 3,14 (t, J = 20 Hz, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 - 1,36 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

c) 4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió una solución de anhídrido trifluoroacético (0,496 mL) disuelta en DCM (3 mL) por goteo a una solución agitada de trietilamina (0,538 mL) y 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 12, etapa b) (0,9 g) en DCM (20 mL) a 0°C, durante un período de 5 minutos bajo nitrógeno. Se agitó la solución resultante a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua (20 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 10 minutos. Se separó la capa orgánica, se secó sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 40% en isohexano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1 g. Utilizado directamente sin purificación.

d) Trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona

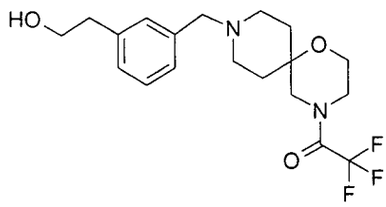


Se añadió ácido trifluoroacético (15 mL) a una solución agitada de 4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 12, etapa c) (1 g) en DCM (15

mL) a 20°C. Se agitó la solución resultante a 20°C durante 10 minutos. Se añadió tolueno (50 mL) y se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,4 g.

m/z 253 $(M+H)^+$ (APCI)

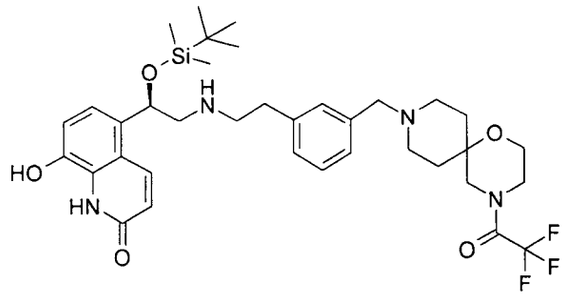
e) 2,2,2-Trifluoro-1-(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona



Se añadió una solución de 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,223 g) disuelta en acetonitrilo (1 mL) por goteo a una solución agitada de trietilamina (0,318 mL) y trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 12, etapa d) (0,38 g) en acetonitrilo (2 mL) a 20°C, durante un período de 2 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente por filtración y se repartió el residuo entre diclorometano y agua, se reextrajo la capa acuosa dos veces con DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con metanol al 6% y trietilamina al 1% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,260 g.

m/z 387 $(M+H)^+$ (APCI)

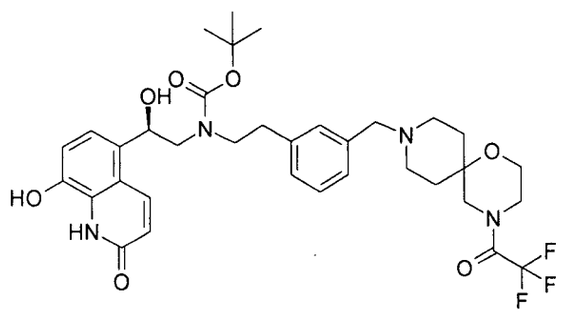
f) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,052 mL) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 12, etapa e) (0,26 g) en diclorometano (7,0 mL) a 20°C. Se trató la mezcla con periodinano de Dess-Martin (0,428 g) y se agitó durante 30 minutos a 20°C. Se trató la mezcla con una solución saturada de tiosulfato de sodio (7,0 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (7,0 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 10 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (7,0 mL), y se añadió (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,225 g) y ácido acético (0,039 mL) a la mezcla y se enfrió a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,214 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 90 minutos. Se eliminó la mayoría del metanol por filtración y se repartió el remanente entre acetato de etilo y tampón fosfato acuoso (pH = 7,2), se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con amoníaco acuoso concentrado al 1% y metanol al 10% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,144 g.

m/z 703 $(M+H)^+$ (APCI)

g) 2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil(3-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

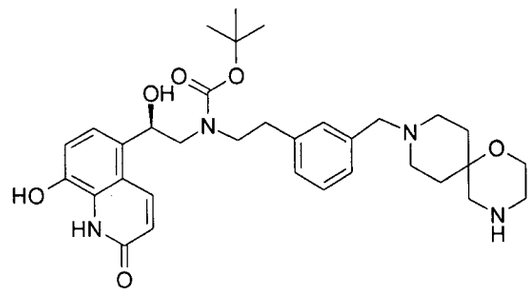


Se añadió una solución de trihidrofluoruro de trietilamina (0,044 mL) disuelta en metanol (1 mL) a una solución agitada de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 12, etapa f) (0,140 g) en THF (4 mL) a 20°C. Se agitó la solución resultante a 20°C durante 18 horas.

Se trató la mezcla de reacción con trietilamina (0,111 mL) seguido de una solución de dicarbonato de di-terc butilo (0,048 mL) en metanol (1 mL). Se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas y se evaporaron los disolventes por filtración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con amoníaco "880" acuoso al 1% y metanol al 10% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,100 g.

m/z 689 $(M+H)^+$ (APCI)

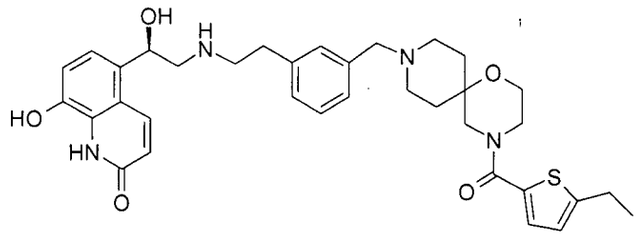
h) 3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenetil(2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo



Se trató una solución de 2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil(3-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 12, etapa g) (0,100 g) en metanol (5,0 mL) con una solución de carbonato de potasio (0,035 g) en agua (5,0 mL) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 5 horas. Se evaporó el metanol por filtración en un chorro de nitrógeno y se añadió más agua (5,0 mL). Se acidificó una solución mediante la adición de ácido acético y entonces pasó a través de un cartucho de 10 g de sílice C18. Se lavó el cartucho con agua y se purgó entonces con metanol para dar el producto. Se evaporó el disolvente por filtración a presión reducida para dar 0,090 g de la sal de ácido acético. Se disolvió este sólido en metanol (2 mL) y pasó a través de 0,700 g de resina NH_2 VARIAN Bond Elut y se evaporó el disolvente por filtración a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,074 g.

m/z 593 $(M+H)^+$ (APCI)

i) Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



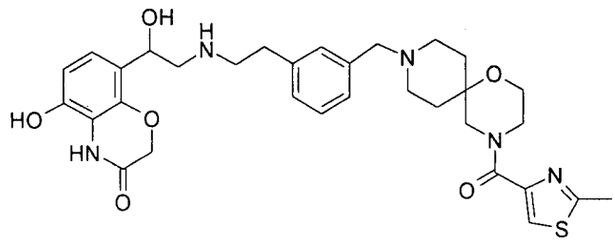
Se trató una solución de 3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenetil(2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 12, etapa h) (0,068 g) en DMF (2,0 mL) con trietilamina (0,048 mL) seguido de ácido 5-etiltiofeno-2-carboxílico (0,018 g) y después HATU (0,057 g). Se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se añadió amoníaco "880" acuoso (4 gotas) y continuó la agitación durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (1 mL) y se trató la solución con ácido trifluoroacético (1 mL). Se dejó reposar la solución a 20°C durante 10 minutos, se añadió tolueno (20 mL) y se evaporaron los disolventes a presión reducida, se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,039 g.

m/z 631 $(M+H)^+$ (APCI)

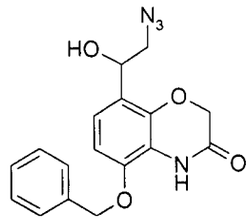
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 8H), 2,83 (q, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,26 (td, 3H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 13

Ditrifluoroacetao de 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 2



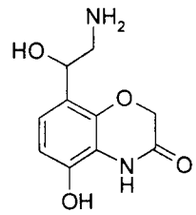
a) 8-(2-Azido-1-hidroxietil)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 2



Se obtuvo el isómero 2 como el segundo isómero eluyente a partir de la separación quiral por HPLC detallada en el ejemplo 11, etapa g. Se combinaron las fracciones que contenían el segundo isómero eluyente y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,72 g.

m/z 339 $(M-H)^-$ (APCI)

b) Acetato de (*S*)-8-(2-amino-1-hidroxietil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 2

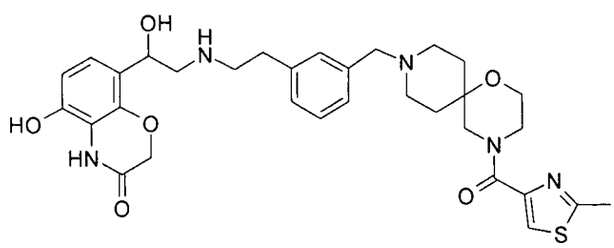


Se agitó vigorosamente una solución de 8-(2-azido-1-hidroxietil)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 2 (ejemplo 13, etapa a) (0,72 g) en una mezcla de ácido acético (10 mL) y etanol (10 mL) con un catalizador de paladio en carbono al 10% (0,225 g) en una presión de hidrógeno de 4 bares durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se añadió catalizador fresco de paladio en carbono al 10% (0,225 g) y continuó la agitación a una presión de hidrógeno de 4 bares durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se añadió catalizador fresco de paladio en carbono al

10% (0,225 g) y continuó la agitación a una presión de hidrógeno de 4 bares durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con acetonitrilo (30 mL) para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,28 g.

m/z 222 $(M-H)^-$ (APCI)

c) Ditrifluoroacetato de 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 2



Se enfrió una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 6, etapa b) (0,163 g) en DCM (7,0 mL) en un baño helado y se trató con ácido trifluoroacético (0,030 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,246 g). Se agitó la mezcla a 20°C durante 30 minutos, se trató con más periodinano de Dess-Martin (0,246 g), y se agitó durante 30 minutos adicionales a 20°C. Se trató la mezcla con solución saturada de tiosulfato de sodio (7,0 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (7,0 mL) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2,0 mL) y se lo añadió por goteo a una solución de acetato de 8-(2-amino-1-hidroxietil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Isómero 2 (ejemplo 13, etapa b) (0,090 g) en metanol (5,0 mL) que se había enfriado a 0°C y se trató con ácido acético (0,018 mL) seguido de HCl (1M en éter, 0,32 mL) y después cianoborohidruro de sodio (0,030 g). Se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se evaporó la mezcla hasta un volumen de 3 mL y se repartió entre acetato de etilo (30 mL) y tampón fosfato acuoso (pH = 7,2) (50 mL). Se acidificó la capa acuosa mediante la adición de ácido acético y pasó a través de un cartucho SCX de 10 g . Se lavó la columna con agua y se purgó entonces con amoníaco 7N en metanol para eluir el producto. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en metanol, se trató con ácido acético (0,5 mL) y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron

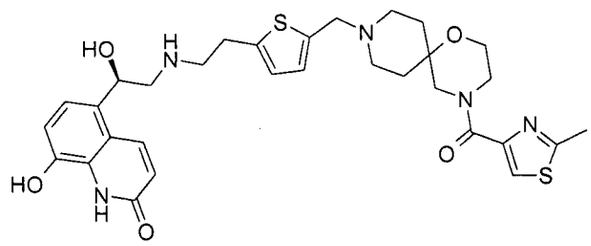
las fracciones que contenían el producto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,053 g.

m/z 622 $(M+H)^+$ (APCI)

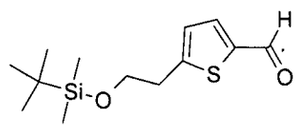
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 9,45 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,28 - 2,98 (m, 10H), 2,68 (s, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,71 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 14

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-2-il)etilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



a) 5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído

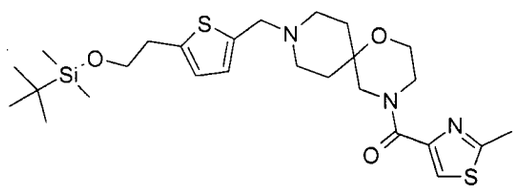


Se añadió *terc*-butildimetilsililcloro (2,82 g) por porciones a una solución agitada de 2-(tiofen-2-il)etanol (2 g) y imidazol (1,275 g) en DMF (20 mL) a 20°C durante un período de 20 minutos. Se agitó la mezcla a 20°C durante 18 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución acetato de etilo al 1-4% en isohexano. Se disolvió el residuo (2,7 g) en THF (50 mL) y se enfrió una solución a -78°C, se añadió *n*-butillitio (2,5M en hexanos, 5,06 mL) por goteo durante 10 minutos y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió DMF (5,7 mL) por goteo durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 7%

en isohexano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,3 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

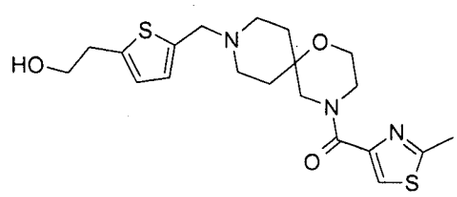
b) (9-((5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se trató una solución de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,25 g) y 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído (ejemplo 14, etapa a) (0,171 g) en NMP (5 mL) con ácido acético (0,036 mL) con triacetoxiborohidruro de sodio (0,201 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 18 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,3 g.

m/z 536 $(M+H)^+$ (APCI)

c) (9-((5-(2-Hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona

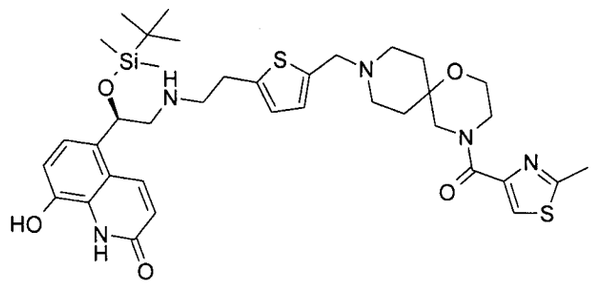


Se trató una solución de (9-((5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 14, etapa b) (0,3 g) en THF (5 mL) por goteo con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 0,672 mL). Se dejó

reposar la mezcla a 20°C durante 30 minutos. Se evaporaron los disolventes utilizando un chorro de nitrógeno y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución trietilamina al 1% y metanol al 2,5% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,187 g.

m/z 422 $(M+H)^+$ (APCI)

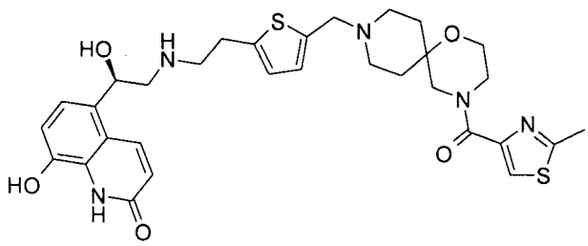
d) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(2-(5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-2-il)etilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se trató una solución de (9-((5-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 14, etapa c) (0,18 g) en diclorometano (10 mL) a 20°C con ácido trifluoroacético (0,033 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,254 g) y se agitó la mezcla a 20°C durante 90 minutos. Se trató entonces la mezcla con solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con la solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió a una solución de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,143 g) y ácido acético (0,024 mL) en metanol (7 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,136 g). Se eliminó el baño helado y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la mayoría del metanol por filtración y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con metanol al 9% y amoníaco "880" acuoso al 1% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,078 g.

m/z 738 $(M+H)^+$ (APCI)

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-2-il)etilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



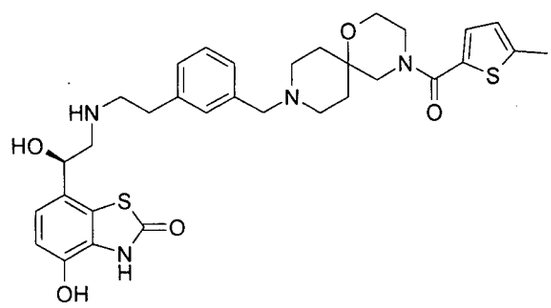
Se trató una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(2-(5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-2-il)etilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 14, etapa d) (0,078 g) en una mezcla de THF (4 mL) y metanol (1 mL) con trihidrofluoruro de trietilamina (0,022 mL) y se dejó reposar la mezcla a 20°C durante 18 horas. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con tolueno. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,021 g.

m/z 624 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10,50 (s, 2H), 10,15 - 9,84 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 6,58 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,83 - 3,48 (m, 6H), 3,33 - 2,93 (m, 10H), 2,68 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,79 - 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 15

Trifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió cloruro de hidrógeno (2M en dietil éter, 0,504 mL) a una solución agitada de acetato de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (ejemplo 1, etapa d) (0,222 g) y

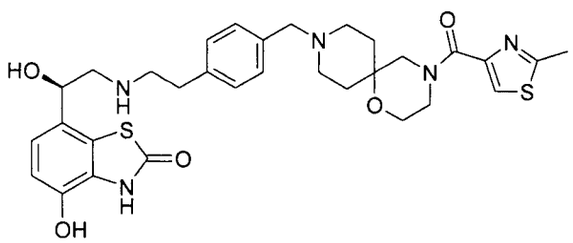
2-(3-((4-(5-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 9, etapa d) (0,320 g) en metanol (10 mL). Después de 5 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,100 g) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se concentró la solución a 3 mL y se repartió entre tampón pH 7.2 (80 mL) y acetato de etilo. Se añadió la solución de bicarbonato de sodio saturada a la capa acuosa que entonces se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las soluciones de acetato de etilo, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 25-65% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron a sequedad al vacío. Se añadió acetonitrilo, se evaporó una solución al vacío y se repitió este proceso. Se añadió dietil éter y se trituró la goma para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 0,017 g.

m/z 623 $(M+H)^+$ (APCI)

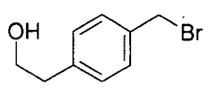
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,73 - 9,63 (m, 1H), 8,99 - 8,89 (m, 1H), 8,85 - 8,76 (m, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 0,4H), 4,35 - 4,28 (m, 1,6H), 3,74 - 3,60 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 4H), 3,13 - 2,89 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

Ejemplo 16

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



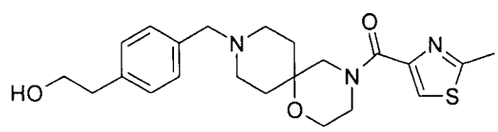
a) 2-(4-(Bromometil)fenil)etanol



Se añadió complejo de dimetilsufuro de borano (2M en THF, 4,37 mL) por goteo a una solución de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (1,0 g) en THF (20 mL) a 20°C y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió metanol por goteo hasta que cesó el burbujeo y se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en isohexano. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco cristalino. Rendimiento 0,86 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,64 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 2,75 - 2,67 (m, 2H).

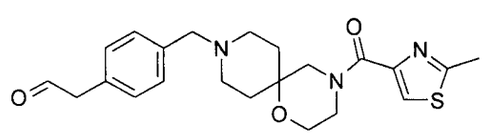
b) (9-(4-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se añadió a una solución de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,791 g) y trietilamina (0,697 mL) en acetonitrilo (10 mL) 2-(4-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 16, etapa a) y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (25 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (25 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,76 g.

m/z 416 $(M+H)^+$ (APCI)

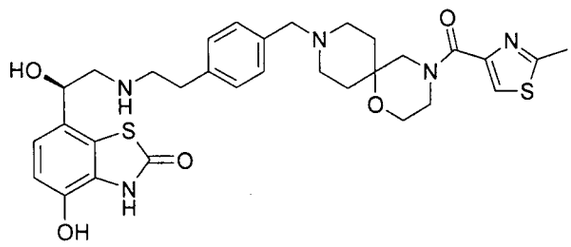
c) 2-(4-((4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se añadió TFA (0,030 mL) a una solución de (9-(4-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 16, etapa b) (0,16 g) en DCM (5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,245 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. Se añadió

entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera. Se añadió entonces AcOH (0,1 mL) y se secó la mezcla con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente que se utilizó inmediatamente. Rendimiento 0,16 g.

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



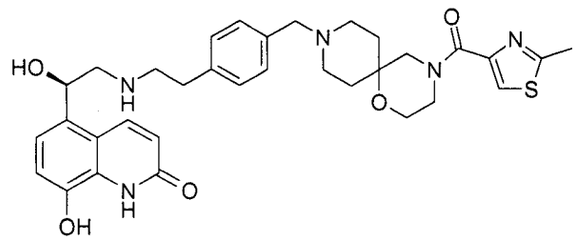
Se añadió una solución de 2-(4-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 16, etapa c) (0,08 g) en metanol (2 mL) a una mezcla de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,076 g) y ácido acético (0,017 mL) en metanol (0,5 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min, entonces se enfrió a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,012 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se aplicó la mezcla de reacción a un cartucho C18 (Varian 10 g). Se lavó el cartucho con agua (50 mL) y se eluyó con metanol (50 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,66 g.

m/z 624 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,28 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,99 - 4,88 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,76 - 3,55 (m, 6H), 3,32 - 2,91 (m, 10H), 2,67 (s, 3H), 2,10 - 1,67 (m, 4H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 17

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(4-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



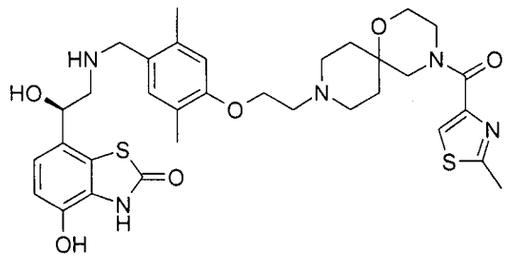
Se añadió una solución de 2-(4-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 16, etapa c) (0,08 g) en metanol (2 mL) a una mezcla de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO02004106333) (0,097 g) y ácido acético (0,017 mL) en metanol (0,5 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se enfrió a 0°C. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,018 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se aplicó la mezcla de reacción a un cartucho C18 (Varian 10 g). Se lavó el cartucho con agua (50 mL) y se eluyó con metanol (50 mL). Se combinaron las fracciones, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una solución de DCM:metanol:amoníaco "880" 95:5:0,5 a 89:10:1. Se disolvió el residuo en THF (2 mL), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,047 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,07 g.

m/z 618 $(M+H)^+$ (APCI)

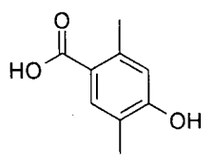
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,18 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,75 - 3,58 (m, 6H), 3,33 - 2,97 (m, 10H), 2,67 (s, 3H), 2,11 - 1,67 (m, 4H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 18

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2,5-dimetil-4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

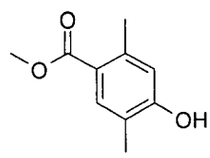


a)ácido 4-hidroxi-2,5-dimetilbenzoico



Se añadió una solución de tribromuro de boro (1M en DCM, 7,21 mL) por goteo una suspensión de ácido 4-metoxi-2,5-dimetilbenzoico (1 g) en DCM (5 mL) a -78°C. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción a -78°C y se añadió una solución de tribromuro de boro (1M en DCM, 7,21 mL). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se vertió la reacción cuidadosamente en hielo (~50 mL). Se extrajo la solución acuosa resultante con DCM (5 x 50 mL). Se combinaron las soluciones orgánicas, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarronado. Rendimiento 0,75 g. ^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 12,19 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

b) 4-hidroxi-2,5-dimetilbenzoato de metilo

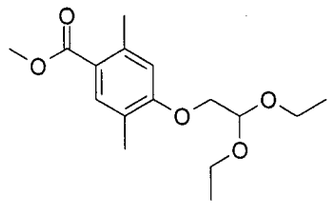


Se añadió cloruro de acetilo (0,107 mL) por goteo a una solución de ácido 4-hidroxi-2,5-dimetilbenzoico (ejemplo 18, etapa a) (0,249 g) en metanol (15 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió entonces cloruro de acetilo (0,107 mL) y se calentó la reacción a 50°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se concentró la reacción y se

purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de isohexano:acetato de etilo a acetato de etilo al 100% 1:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,25 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

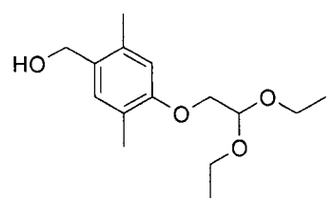
c) 4-(2,2-Dietoxietoxi)-2,5-dimetilbenzoato de metilo



Se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (0,31 mL) a una mezcla de 4-hidroxi-2,5-dimetilbenzoato de metilo (ejemplo 18, etapa b) (0,25 g) y carbonato de cesio (0,68 g) en DMF (20 mL). Se agitó la mezcla resultante a 85ºC durante 16 h. Se repartió la reacción entre agua (200 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano a isohexano:acetato de etilo 10:1 . Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,26 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,86 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,88 - 3,58 (m, 7H), 2,58 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

d) (4-(2,2-Dietoxietoxi)-2,5-dimetilfenil)metanol

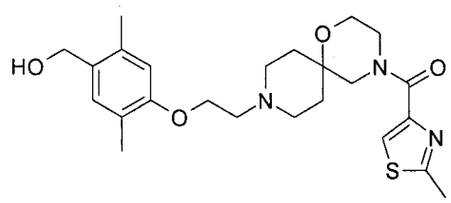


Se añadió una solución de hidruro de aluminio y litio (1M en THF, 1,17 mL) por goteo a una solución de 4-(2,2-dietoxietoxi)-2,5-dimetilbenzoato de metilo (ejemplo 18, etapa c) (0,231 g) en

THF (20 mL) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió cuidadosamente etanol (0,5 mL) y se concentró la reacción. Se dividió el residuo entre NaOH 1M (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,20 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,85 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,84 - 3,58 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

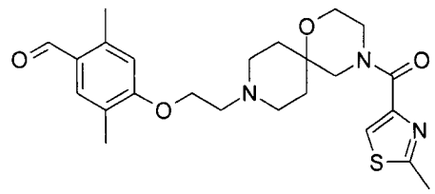
e) (9-(2-(4-(Hidroximetil)-2,5-dimetilfenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se calentó una solución de (4-(2,2-dietoxietoxi)-2,5-dimetilfenil)metanol (ejemplo 18, etapa d) (0,2 g) en una mezcla de ácido acético (5 mL) y agua (5 mL) a 65°C durante 1 h y se dejó enfriar a RT. Se vertió la mezcla de reacción en la solución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se redisolvió el residuo en metanol (5 mL), se añadió ácido acético (5 mL) seguido de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,35 g). Se agitó la mezcla resultante durante 15 min, se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,07 g) y se agitó la mezcla durante la noche. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo:isohexano:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,12 g.

m/z 460 $(M+H)^+$ (APCI)

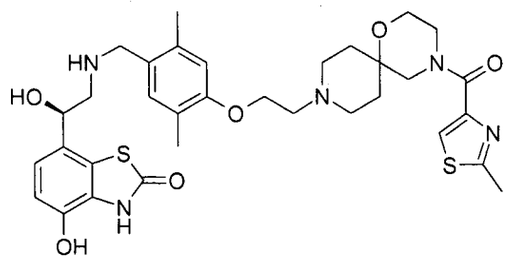
f) 2,5-Dimetil-4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)benzaldehído



Se añadió dióxido de manganeso (0,32 g) a una solución de (9-(2-(4-(hidroximetil)-2,5-dimetilfenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 18, etapa e) (0,17 g) en DCM (10 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó la almohadilla de filtro con DCM (2 x 50 mL). Se combinaron los licores originales y los lavados y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,17 g.

m/z 458 $(M+H)^+$ (APCI)

g) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2,5-dimetil-4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió 2,5-dimetil-4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)benzaldehído (ejemplo 18, etapa f) (0,08 g) a una mezcla de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,07 g) y ácido acético (0,010 mL) en metanol (2 mL). Se agitó la mezcla durante 30 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,016 g) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo

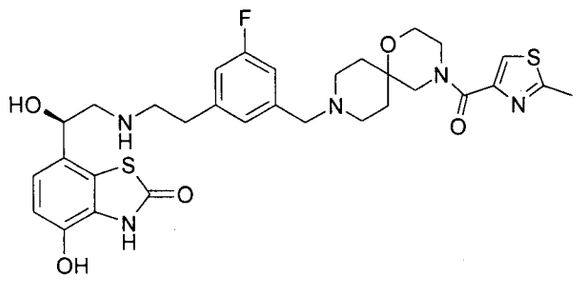
(50 mL) y tampón fosfato pH 7,2 (50 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 92:8:0,8. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,069 g.

m/z 668 $(M+H)^+$ (APCI)

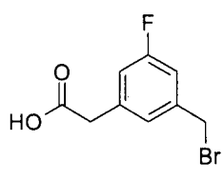
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,34 - 11,14 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 4,23 - 4,09 (m, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 6H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,49 - 3,20 (m, 4H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21 - 2,01 (m, 5H), 1,94 - 1,78 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 19

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

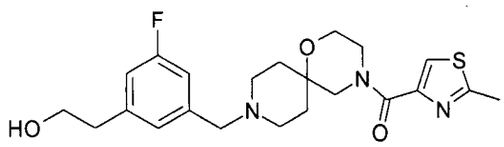


a) Ácido 2-(3-(bromometil)-5-fluorofenil)acético



Se añadió peróxido de benzoílo (0,05 g) a una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-5-metilfenil)acético (0,518 g) y *N*-bromosuccinimida (0,6 g) en DCM (10 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió DCM (10 mL) y agua (20 mL) y se separó la fase orgánica. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se trituró el residuo con tolueno y se eliminó el sólido blanco resultante por filtración. Se evaporaron los licores originales al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento 0,38 g.

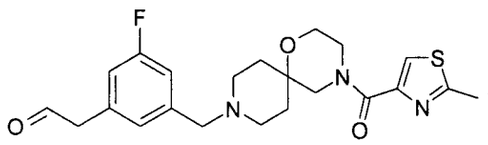
b) (9-(3-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se añadió una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 3,85 mL) por goteo a una solución de ácido 2-(3-(bromometil)-5-fluorofenil)acético (ejemplo 19, etapa a) (0,38 g) en THF (10 mL) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se enfrió la reacción a 0°C y se añadió metanol (1 mL) por goteo hasta que cesó el burbujeo. Se evaporó el disolvente al vacío y se redisolvió el residuo en MeCN (10 mL). Se añadió entonces trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,61 g) seguido de trietilamina (0,54 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 70 h. Se evaporó el disolvente entonces al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 99:1:0,1 a 94,5:5:0,5 . Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una espuma amarilla. Rendimiento 0,57 g.

m/z 434 $(M+H)^+$ (APCI)

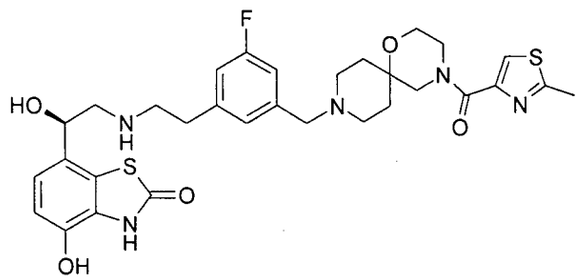
c) 2-(3-Fluoro-5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se añadió TFA (0,08 mL) a una solución de (9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 19, etapa b) (0,46 g) en DCM (5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,68 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió entonces una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se acidificaron con ácido acético (0,1 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,4 g.

m/z 432 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



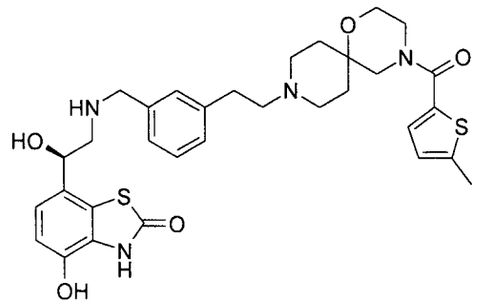
Se añadió una solución de 2-(3-fluoro-5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 19, etapa c) (0,2 g) en metanol (3 mL) a una mezcla de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,18 g) y ácido acético (0,04 mL) en metanol (0,5 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se enfrió a 0°C. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,03 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente al vacío y se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,018 g.

m/z 642 $(M+H)^+$ (APCI)

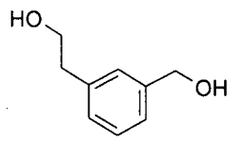
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,89 (s, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,74 - 3,59 (m, 6H), 3,35 - 2,94 (m, 10H), 2,67 (s, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 20

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-(2-(4-(5-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



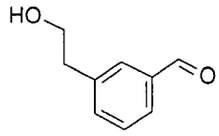
a) 2-(3-(Hidroximetil)fenil)etanol



Se añadió hidruro de aluminio y litio (1M en dietil éter, 5,55 mL) por goteo durante 5 min a una solución agitada de 3-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (15 mL) y se enfrió en un baño helado. Después de 1 h, se desactivó la mezcla de reacción con metanol y se evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano, 2:1 y después acetato de etilo para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,5 g.

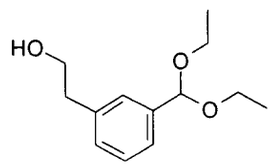
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,9 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

b) 3-(2-Hidroxietil)benzaldehído



Se añadió dióxido de manganeso (IV) (2,0 g) a una solución agitada de 2-(3-(hidroximetil)fenil)etanol (ejemplo 20, etapa a) (0,50 g) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 6 h, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite eluyendo con DCM. Se evaporó una solución al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Utilizado directamente. Rendimiento 0,46 g.

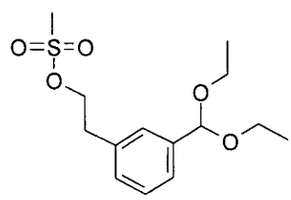
c) 2-(3-(Dietoximetil)fenil)etanol



Se añadió cloruro de amonio (0,08 g) a una solución de 3-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 20, etapa b) (0,45 g) y trietoximetano (0,55 g) en EtOH (8 mL) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 3 h. Después de enfriar, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se secó la solución de acetato de etilo con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,24 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,25 (m, 3H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 5,50 - 5,47 (m, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,71 - 3,47 (m, 4H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 1,29 - 1,21 (m, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

d) Metanosulfonato de 3-(dietoximetil)fenetilo

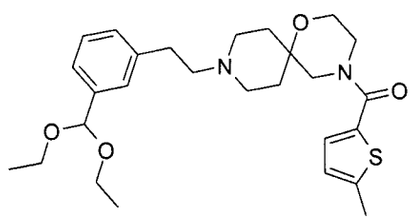


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,18 g) en diclorometano (0,2 mL) a una solución agitada de 2-(3-(dietoximetil)fenil)etanol (ejemplo 20, etapa c) (0,23 g) y trietilamina (0,429 mL) en diclorometano (2,5 mL) se enfrió en un baño helado. Después de 1 h, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se lavó la capa de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera, se secó con sulfato

de sodio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,28 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,67 - 3,48 (m, 4H), 3,07 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

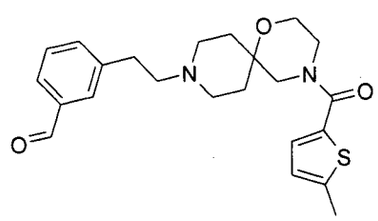
e) (9-(3-(Dietoximetil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona



Se añadió metanosulfonato de 3-(dietoximetil)fenetilo (ejemplo 20, etapa d) (0,30 g) en acetonitrilo (1,5 mL) a una solución agitada de trifluoroacetato de (5-metiltiofen-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,391 g) y trietilamina (0,415 mL) en acetonitrilo (1,5 mL) y se calentó la solución a 70°C durante 48 h. Después de enfriar, se evaporó una solución al vacío y se aplicó a una columna de gel de sílice para purificación, eluyendo con acetato de etilo:isohexano:trietilamina 60:40:5 dando el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 3,7 Hz, 1,1Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,65 - 3,49 (m, 6H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

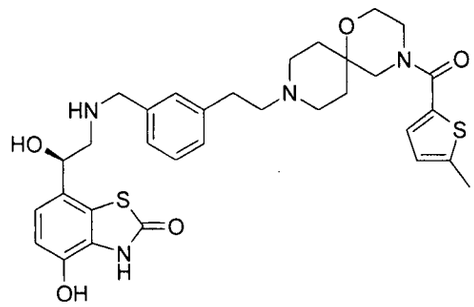
f) 3-(2-(4-(5-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)benzaldehído



Se añadió ácido fórmico (2 mL) a una solución agitada de (9-(3-(dietoximetil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 20, etapa e) (0,20 g) en

tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL) y se enfrió en un baño helado. Después de 10 min, se evaporó la mezcla de reacción al vacío, se añadió tolueno y se evaporó la mezcla de reacción al vacío. Se disolvió el residuo en acetonitrilo y se evaporó al vacío, y se repitió este proceso para dar el compuesto del subtítulo como un aceite que se utilizó directamente. Rendimiento 0,16 g.
m/z 413 $(M+H)^+$ (APCI)

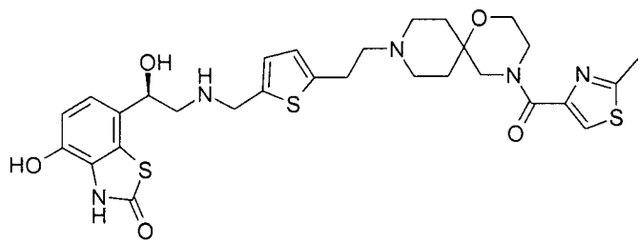
g) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-(2-(4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



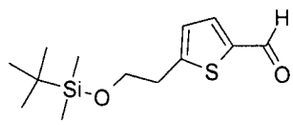
Se añadió ácido acético (0,033 mL) a una solución agitada de 3-(2-(4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)benzaldehído (ejemplo 20, etapa f) (0,17 g) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,15 g) en metanol (10 mL). Después de 2 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,10 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la solución de metanol a ~3 mL y se diluyó con acetato de etilo. Se formó un precipitado gomoso. Se decantó el acetato de etilo por filtración y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera y se secó con sulfato de sodio. Se disolvió la goma en una pequeña cantidad de metanol y se lo añadió al acetato de etilo. Se filtró el acetato de etilo y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. Se disolvió el sólido en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 15-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que tenían producto puro y se evaporaron a sequedad. La trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,11 g.
m/z 623 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,67 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,85 - 9,75 y 9,61 - 9,50 (m, total 1H), 9,18 - 8,98 (m, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,48 - 6,44 (m, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 3,08 - 2,92 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 21

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-((5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)metilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



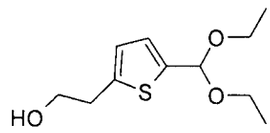
a) 5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído



Se añadió *terc*-butildimetilsililcloro (2,82 g) por porciones a una solución agitada de 2-(tiofen-2-il)etanol (2 g) e imidazol (1,275 g) en DMF (20 mL) a 20°C durante un período de 20 minutos. Se agitó la mezcla a 20°C durante 18 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución acetato de etilo al 1-4% en isohexano. Se disolvió el residuo (2,7 g) en THF (50 mL) y se enfrió una solución a -78°C, se añadió *n*-butillitio (2,5M en hexanos, 5,06 mL) por goteo durante 10 minutos y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió DMF (5,7 mL) por goteo durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 7% en isohexano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,3 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

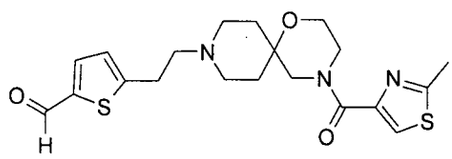
b) 2-(5-(Dietoximetil)tiofen-2-il)etanol



Se calentó una mezcla de 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído (ejemplo 21, etapa a) (1,37 g) y cloruro de amonio (0,135 g) y ortoformiato de trietilo (0,928 mL) en etanol (15 mL) a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. Se eliminó la mayoría del etanol a presión reducida y se repartió la mezcla restante entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en THF (20 mL) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 5,07 mL) por goteo durante 1 minuto. Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 25% en isohexano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,940 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 6,85 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 6H), 2,87 (t, 2H), 1,13 (t, 6H).

c) 5-(2-(4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofeno -2-carbaldehído

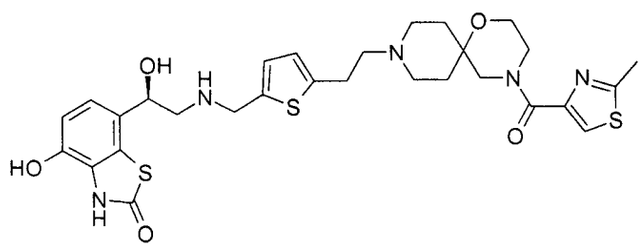


Se trató una solución de 2-(5-(dietoximetil)tiofen-2-il)etanol (ejemplo 21, etapa b) (0,54 g) en diclorometano (20 mL) con trietilamina (0,359 mL) y se enfrió la mezcla un baño helado. Se añadió entonces una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,183 mL) en diclorometano (3 mL) por goteo durante 2 minutos y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se lavó la mezcla con agua y se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo (7 mL) y DMF (1 mL) y se añadió trietilamina (0,654 mL) seguido de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,5 g) y se calentó a 70°C durante 10 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida.

Se disolvió el residuo en THF (5 mL) y se enfrió en un baño helado, se añadió ácido fórmico (4 mL) seguido de agua (1 mL). Se dejó reposar la mezcla a 0°C durante 10 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con tolueno y dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando trietilamina al 1% y metanol al 2% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,52 g.

m/z 420 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-((5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)metilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



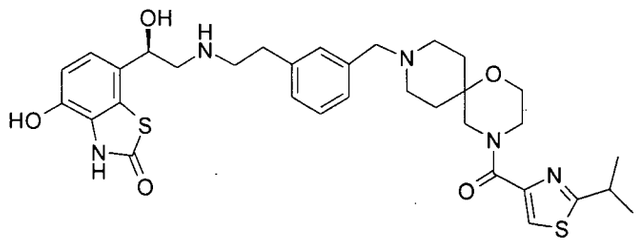
Se trató una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,22 g) en metanol (8 mL) con ácido acético (0,041 mL) seguido de una solución de 5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofeno-2-carbaldehído (ejemplo 21, etapa c) (0,3 g) en metanol (2 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,067 g). Se agitó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó la mayoría del metanol a presión reducida y se repartió el remanente entre THF (50 mL), salmuera (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente:acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,08 g.

m/z 630 $(M+H)^+$ (APCI)

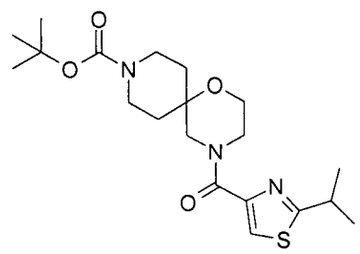
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 3,26 - 3,07 (m, 4H), 3,04 - 3,02 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 22

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



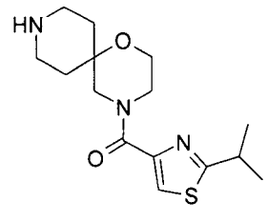
a) 4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo



Se enfrió una solución de ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (1 g) e hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (1,71 g) en DMF (30 mL) en un baño helado y se trató con trietilamina (2,442 mL) seguido de HATU (2,89 g). Se eliminó el baño helado y se agitó la mezcla a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 70% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 6H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, J = 7,6 Hz, 6H).

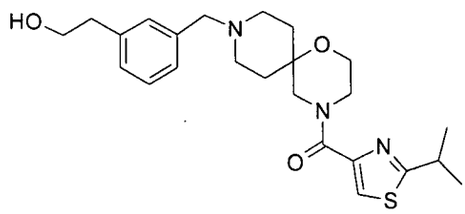
b) Trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se dejó reposar una solución de 4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 22, etapa a) (2,3 g) en una mezcla de diclorometano (40 mL) y ácido trifluoroacético (10 mL) a 20°C durante 30 minutos. Se añadió tolueno (50 mL) y se evaporaron los disolventes, y se repitió este proceso con más tolueno (50 mL). Se trituró el residuo con éter. Se disolvió la goma entonces en acetonitrilo y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,64 g.

m/z 310 $(M+H)^+$ (APCI)

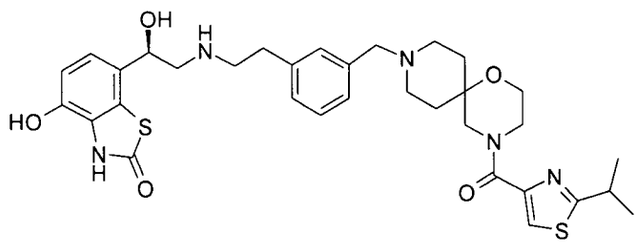
c) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se trató una mezcla de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,85 g) y 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,432 g) en acetonitrilo (10 mL) a 20°C con trietilamina (0,616 mL) y se agitó durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución trietilamina al 1% y metanol al 3% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,71 g.

m/z 444 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



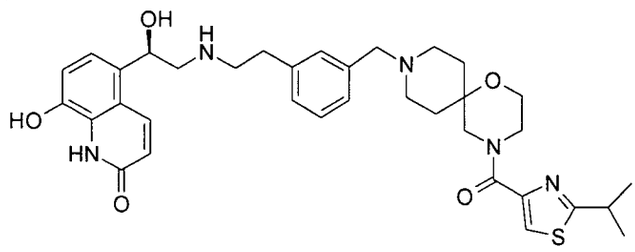
Se trató una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa c) (0,3 g) en diclorometano (10 mL) con ácido trifluoroacético (0,052 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,402 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) y se agitó vigorosamente una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se trataron con ácido acético (0,039 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió a una solución a 0°C de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,2 g) y ácido acético (0,039 mL) en metanol (10 mL). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,064 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó la mayoría del metanol a presión reducida y se repartió el remanente entre THF (50 mL), salmuera (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,170 g.

m/z 652 $(M+H)^+$ (APCI)

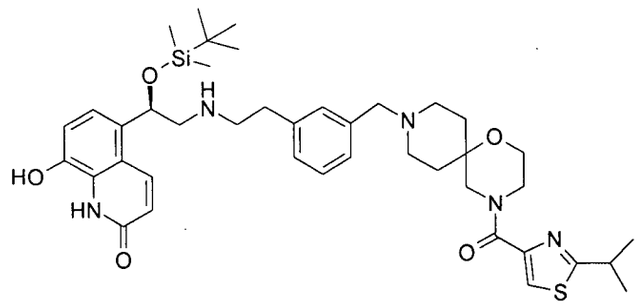
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 6,93 (d, J = 31,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 24,6 Hz, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,35 - 2,97 (m, 11H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,35 (d, J = 20,7 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 23

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



a) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

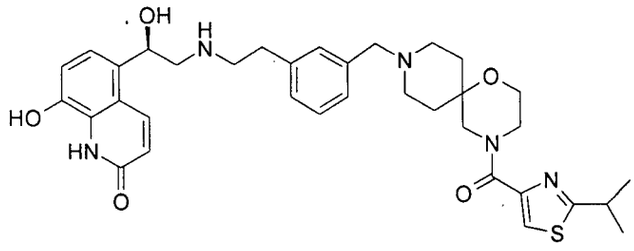


Se trató una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa c) (0,159 g) en DCM (10 mL) con ácido trifluoroacético (0,028 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,213 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se trataron con ácido acético (0,039 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió a una solución de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,12 g) y ácido acético (0,021 mL) en metanol (10 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,114 g), entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y se dividió el residuo entre una solución de bicarbonato de sodio saturada y acetato de etilo, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando amoníaco "880"

acuoso al 1% y metanol al 8% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,127 g.

m/z 760 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



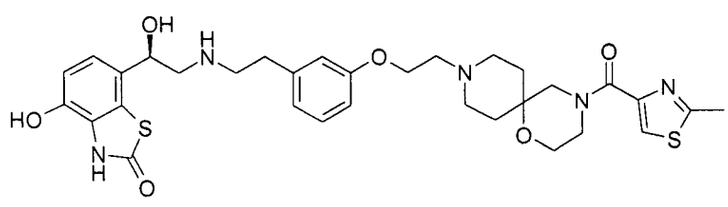
Se trató una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 23, etapa a) (0,127 g) en THF (4 mL) con una solución de trihidrofluoruro de trietilamina (0,035 mL) en metanol (1 mL) y se dejó reposar la mezcla resultante a 20°C durante 18 horas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,085 g.

m/z 646 $(M+H)^+$ (APCI)

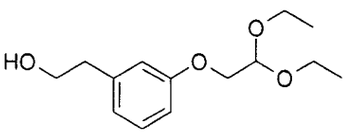
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,16 (d, J = 36,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,13 (d, J = 26,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 24,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 24,2 Hz, 1H), 5,38 - 5,32 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 3H), 3,21 - 3,00 (m, 8H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,34 (d, J = 25,7 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 24

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



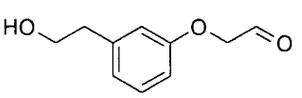
a) 2-(3-(2,2-Dietoxietoxi)fenil)etanol



Se añadió carbonato de cesio (8,84 g) a una solución de 3-(2-hidroxietil)fenol (2,5 g) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (3,74 g) en DMF (50 mL) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante la noche, entonces se dejó enfriar. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron entonces con sulfato de sodio anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en sílice eluida con un gradiente de dietil éter en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo claro. Rendimiento 3,0 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 3H), 4,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

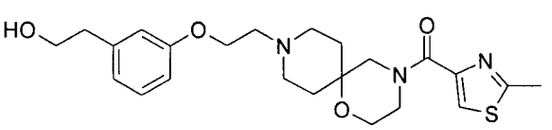
b) 2-(3-(2-Hidroxietil)fenoxi)acetaldehído



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 mL) a una solución de 2-(3-(2,2-dietoxietoxi)fenil)etanol (ejemplo 24 etapa a) (0,256 g) en 1,4-dioxano (3 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó entonces una solución con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento 0,150 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,86 (s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 6,92 - 6,66 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

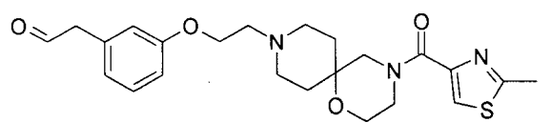
c) (9-(2-(3-(2-hidroxietil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se trató una suspensión de 2-(3-(2-hidroxietil)fenoxi)acetaldehído (ejemplo 24, etapa b) (0,143 g) y trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,314 g) en metanol (10 mL) con ácido acético (0,045 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla en agua helada, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,254 g) y se agitó durante 3 días, permitiendo el vencimiento del baño de hielo. Se purificó la solución resultante mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con trietilamina:metanol:diclorometano 1:15:84 para dar el producto bruto (0,243 g). Una segunda purificación mediante cromatografía ultrarrápida en sílice eluida con trietilamina:metanol:diclorometano1:5:94 proporcionó el compuesto del subtítulo ligeramente impuro como una goma marrón. Rendimiento 0,122 g.

m/z 446 $(M+H)^+$ (APCI)

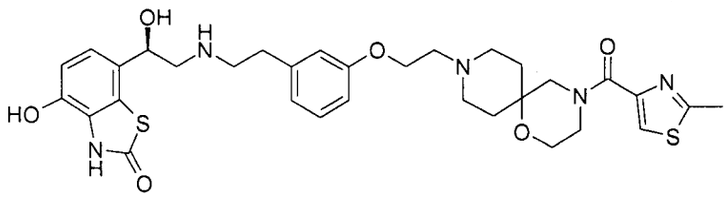
d) 2-(3-(2-(4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenil)acetaldehído



Se enfrió una solución de (9-(2-(3-(2-hidroxietil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 24, etapa c) (0,152 g) en DCM (5 mL) en agua helada y se trató con ácido trifluoroacético (0,039 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,221 g), se eliminó la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se desactivó la reacción mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante de dos fases durante 10 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera. Se añadió ácido acético (0,1 mL) y se secaron entonces los extractos acidificados con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma marrón. Rendimiento 0,118 g.

m/z 444 $(M+H)^+$ (APCI)

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



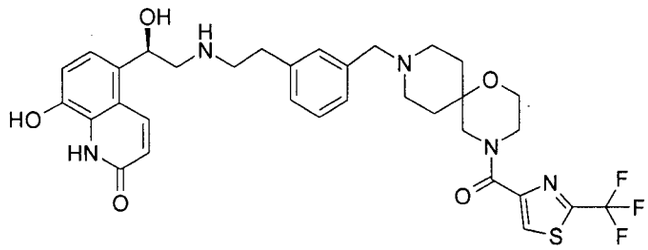
Se trató una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,105 g) en metanol (2 mL) con ácido acético (0,023 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió entonces una solución de 2-(3-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenil)acetaldehído (ejemplo 24, etapa d) (0,117 g) en metanol (3 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de enfriamiento en agua helada y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,085 g). Se agitó la mezcla en hielo durante 1 hora y se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (0,086 g). Se agitó la mezcla en hielo durante 1 hora, entonces se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,169 g) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,506 g) y se agitó la mezcla durante la noche, permitiéndole calentarse lentamente a temperatura ambiente. Al día siguiente, se enfrió la mezcla nuevamente en agua helada y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,254 g) y se agitó en agua helada durante 45 minutos y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo (3 mL) y agua (1,5 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se coevaporaron a partir de acetonitrilo dos veces para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con dietil éter para dar un sólido, que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,011 g.

m/z 654 $(M+H)^+$ (APCI)

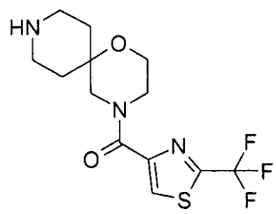
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11,68 (br s, 1H), 10,22 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 4H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (br s, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 3,83 - 3,61 (m, 6H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 3,24 - 3,02 (m, 6H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 1,88 - 1,67 (m, 2H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 25

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-(trifluorometil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



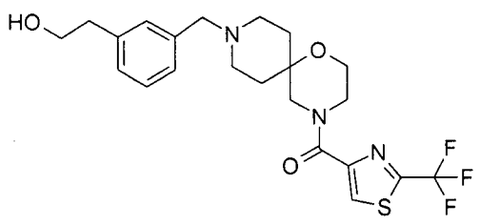
a) Trifluoroacetato de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona



Se trató una solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (0,594 g) y ácido 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico (0,4 g) en DMF (10 mL) con trietilamina (0,848 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió HATU (1,003 g) y se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 40% en isohexano para dar el producto como la base libre. Este se disolvió en diclorometano (40 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (10 mL) y se dejó reposar la mezcla a 20°C durante 1 hora. Se añadió tolueno (60 mL) y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,740 g.

m/z 336 $(M+H)^+$ (APCI)

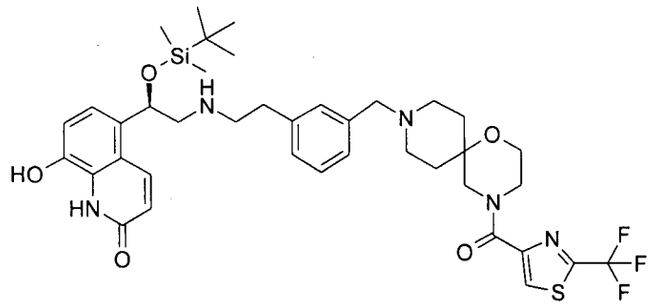
b) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona



Se añadió 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,354 g) a una solución de trifluoroacetato de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona (ejemplo 25, etapa a) (0,74 g) y trietilamina (0,689 mL) en acetonitrilo (15 mL) y se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando trietilamina al 1% y metanol al 3% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,640 g.

m/z 470 $(M+H)^+$ (APCI)

c) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(2-(trifluorometil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

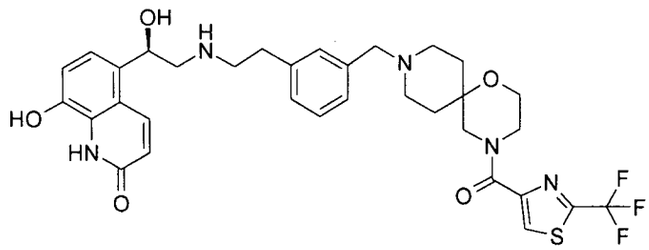


Se trató una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona (ejemplo 25, etapa b) (0,211 g) en diclorometano (10 mL) con ácido trifluoroacético (0,035 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,266 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavó los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se trató con ácido acético (0,026 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió a una solución de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,150 g) y ácido acético (0,026 mL) en metanol (10 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,143 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y se dividió el

residuo entre una solución de bicarbonato de sodio saturada y acetato de etilo, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando amoníaco "880" acuoso al 1% y metanol al 8% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,11 g.

m/z 786 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-(trifluorometil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



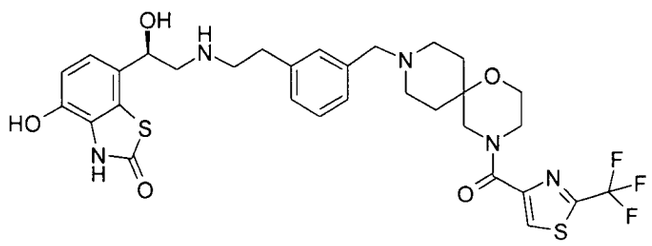
Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,030 mL) en metanol (1 mL) a una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(2-(trifluorometil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 25, etapa c) (0,11 g) en THF (4 mL) y se dejó reposar la solución resultante a 20°C durante 18 horas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título 0,075 g.

m/z 672 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,18 (d, J = 49,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,14 (d, J = 21,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 19,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 21,9 Hz, 1H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,28 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 8H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,67 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 26

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-(trifluorometil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



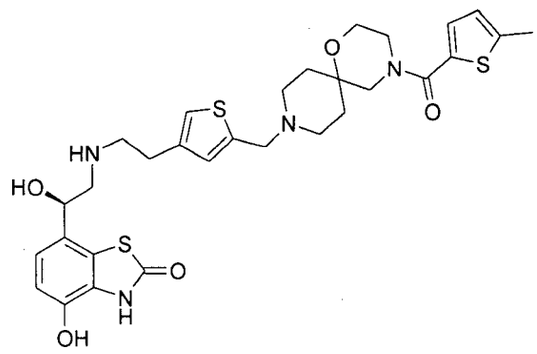
Se trató una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona (ejemplo 25, etapa b) (0,268 g) en diclorometano (10 mL) con ácido trifluoroacético (0,044 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,339 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se trataron con ácido acético (0,033 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió a una solución a 0°C de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,15 g) y ácido acético (0,033 mL) en metanol (10 mL). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,054 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó la mayoría del metanol a presión reducida y se repartió el remanente entre THF (50 mL), salmuera (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,13 g.

m/z 678 $(M+H)^+$ (APCI)

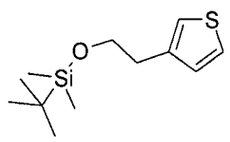
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 6,93 (d, J = 41,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 36,9 Hz, 1H), 4,97 - 4,87 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,25 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 3,19 - 2,99 (m, 8H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 27

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(5-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



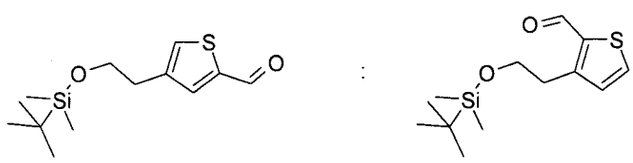
a) *terc*-butildimetilo(2-(tiofen-3-il)etoxi)silano



Se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (3,88 g) a una solución agitada de 2-(tiofen-3-il)etanol (3,00 g) y se enfrió 1H-imidazol (4,78 g) en DMF (30 mL) en baño de hielo. Después de 16 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (300 mL), se lavó con agua (3 x 150 mL) y se evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano y después acetato de etilo:isohexano 1:5, para recoger el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 5,2 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (dd, J= 2,9, 4,9 Hz, 1H), 7,01 - 6,99 (m, 1H), 6,97 (dd, J=1,3, 4,9Hz, 1H), 3,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

b) Mezcla de 4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído con 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído



Se añadió n-butillitio (1,6M en hexanos, 7 mL) por goteo a una solución agitada de *terc*-butildimetil(2-(tiofen-3-il)etoxi)silano (ejemplo 27, etapa a) (2,210 g) en tetrahidrofurano (60 mL) se enfrió a -78°C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción en un baño helado durante 1 h y se enfrió a -78°C. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (9,00 g) por goteo durante 5 min y

después de 10 min adicionales se eliminó el baño de enfriamiento. Después de 1 h, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo y se lavó dos veces la solución de acetato de etilo con agua, una vez con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano 1:20 dio una mezcla 4:1 de 4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído y 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído mediante ^{1}H NMR como un aceite. Rendimiento de 1,3 g.

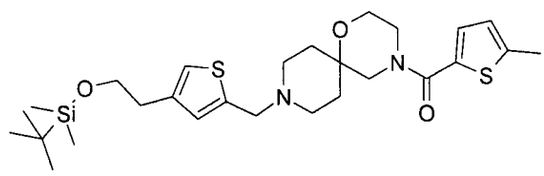
4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,08 (s, 1H), 7,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

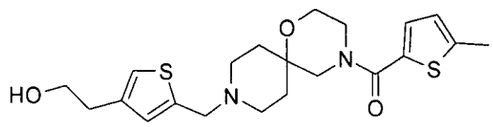
c) (9-((4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona



Se añadió trifluoroacetato de (5-metiltiofen-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,230 g) a una solución agitada de una mezcla 4:1 de 4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído y 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído (ejemplo 27, etapa b) (0,20 g) y AcOH (0,033 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (3 mL). Después de 5 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,35 g). Después de 16 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo tres veces con agua y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice se eluyó con acetato de etilo:isohexano:trietilamina 20:80:5, separó los dos productos isoméricos y proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,21 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

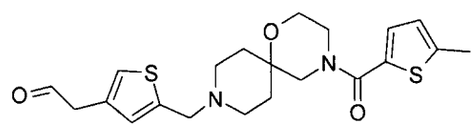
d) (9-((4-(2-Hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona



Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 2 mL) a una solución de (9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 27, etapa c) (0,65 g) en tetrahidrofurano (7 mL). Después de 1 h, se evaporó una solución al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 20:1, proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,45 g.

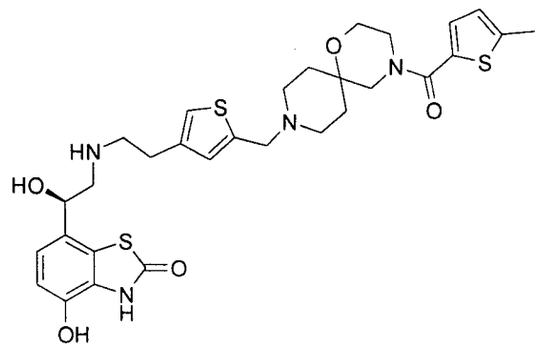
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 1,0, 3,7 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

e) 2-(5-((4-(5-Metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,35 g) a una solución agitada de (9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 27, etapa d) (0,19 g) y ácido trifluoroacético (0,052 mL) en DCM (5 mL). Después de 1 h, se añadió acetato de etilo (30 mL) seguido de una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL). Se agitó bien la mezcla de reacción y se separó. Se lavó la solución de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera. Se añadió ácido acético (0,07 mL), se secó la solución con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío (temperatura de baño ~30°C) para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,19 g. Utilizado directamente.

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(5-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



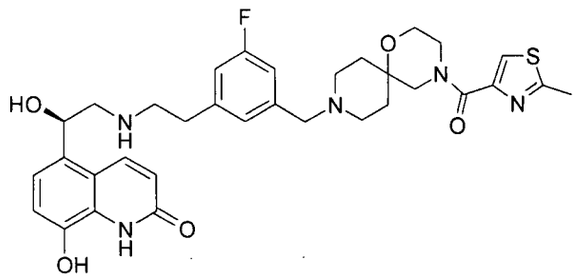
Se añadió ácido acético (0,039 g) a una solución agitada de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,17 g) y 2-(5-((4-(5-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído (ejemplo 27, etapa e) (0,19 g) en MeOH (10 mL). Después de 1 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,10 g). Después de 3 h, se concentró la mezcla de reacción al vacío a ~2 mL, se añadió THF (20 mL) y se lavó la solución con una mezcla de salmuera (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (2 mL). Se secó la solución orgánica con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se disolvió el sólido en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron a sequedad al vacío. Se añadió acetonitrilo y se evaporó la solución al vacío y se repitió este proceso. Se añadió dietil éter y se trituró la goma para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 0,097 g.

m/z 629 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,82 - 9,67 (m, 1H), 8,93 - 8,67 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 - 6,46 (m, 1H), 6,51 - 6,46 (m, 1H), 4,92 - 4,86 (m, 1H), 4,68 - 4,51 (m, 2H), 3,74 - 2,88 (m, 16H), 2,46 (s, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H).

Ejemplo 28

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



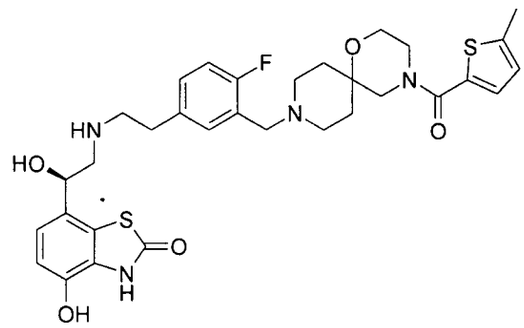
Se añadió una solución de 2-(3-fluoro-5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 19, etapa c) (0,2 g) en metanol (3 mL) a una mezcla de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,23 g) y ácido acético (0,027 mL) en metanol (3 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se enfrió a 0°C. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,044 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente al vacío y se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente con DCM:metanol: amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en THF (3 mL), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,11 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la reacción al vacío. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,021 g.

m/z 636 $(M+H)^+$ (APCI)

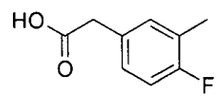
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,37 - 5,29 (m, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 3,75 - 3,59 (m, 6H), 3,34 - 2,98 (m, 10H), 2,67 (s, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 29

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(4-fluoro-3-((4-(5-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



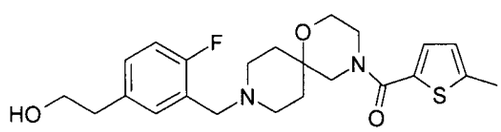
a) Ácido 2-(4-Fluoro-3-metilfenil)acético



Se combinaron 2-(4-fluoro-3-metilfenil)acetonitrilo (1 g) e hidróxido de sodio (0,8 g) en una mezcla de metanol (10 mL) y agua (3 mL). Se calentó entonces la mezcla resultante a reflujo durante la noche. Se concentró la reacción al vacío y se disolvió el residuo en agua (25 mL). Se lavó la fase acuosa con éter (2 x 25 mL), se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter (3 x 25 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento de 1,1 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 7,20 - 6,99 (m, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

b) (9-(2-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona



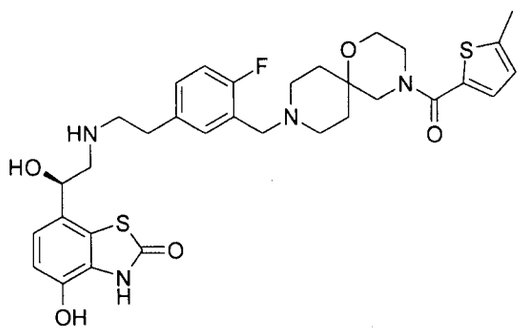
Se añadió peróxido de benzoílo (0,058 g) a una mezcla de ácido 2-(4-fluoro-3-metilfenil)acético (0,6 g) (ejemplo 29, etapa a) y *N*-bromosuccinimida (0,7 g) en DCM (10 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se añadió DCM (10 mL) y agua (20 mL) y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se redisolvió el residuo en THF (10 mL) y se enfrió en un baño helado. Se añadió una solución de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 4,46 mL) por goteo y se agitó la mezcla

durante 1 h. Se añadió metanol (2 mL) prudentemente y una vez que cesó el burbujeo se evaporó el disolvente al vacío. Se redisolvió el residuo en acetonitrilo (10 mL) y se añadió trifluoroacetato de (5-metiltiofen-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,7 g) seguido de trietilamina (1,49 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche y se concentró al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 99:1:0,1 a 97:3:0,3. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento 0,46 g.

m/z 433 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 10,0, 8,5 Hz, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 6H), 3,50 - 3,45 (m, 4H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 2,35 (m, 4H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(4-Fluoro-3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió TFA (0,032 mL) a una solución de (9-(2-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 29, etapa b) (0,18 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió periodinano de Dess-Martin (0,27 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (25 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL) y se añadió entonces ácido acético (0,012 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d)

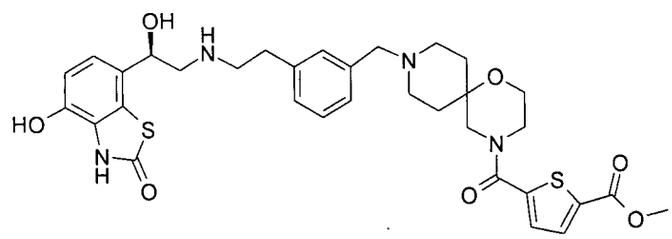
(0,17 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,039 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,11 g.

m/z 641 $(M+H)^+$ (APCI)

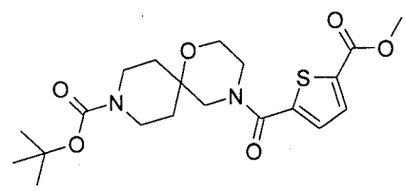
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 8,1, 5,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,28 - 2,93 (m, 10H), 2,46 (s, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 30

Ditrifluoroacetato de 5-(9-(3-(2-(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-4-carbonil)tiofeno -2-carboxilato(*R*)-metilo



a) 4-(5-(metoxicarbonil)tiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

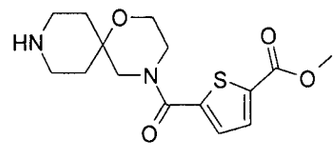


Se trató una solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (0,6 g) y ácido tiofeno-2,5-dicarboxílico (1,7 g) en DMF (10 mL) con

trietilamina (2,75 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió HATU (1,013 g) y se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera que contiene ácido acético (2 mL), se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando ácido acético al 1% en acetato de etilo como disolvente. Se disolvió este material en THF (30 mL), se trató con carbonildiimidazol (0,332 g) y se dejó reposar la mezcla a 45°C durante 1 hora. Se añadió metanol (20 mL) y se calentó la reacción a 50°C durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se dividió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 40% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,45 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 - 3,68 (m, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,46 - 1,40 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

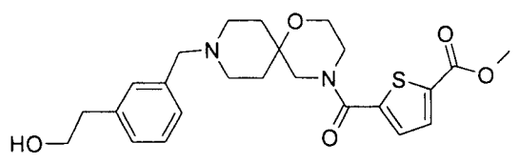
b) Trifluoroacetato de 5-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-4-carbonil)tiofeno -2-carboxilato de metilo



Se añadió ácido trifluoroacético (10 mL) a una solución de 4-(5-(metoxicarbonil)tiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 30, etapa a) (0,45 g) en diclorometano (40 mL) y se dejó reposar la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se añadió tolueno (50 mL) y se eliminaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,46 g.

m/z 325 $(M+H)^+$ (APCI)

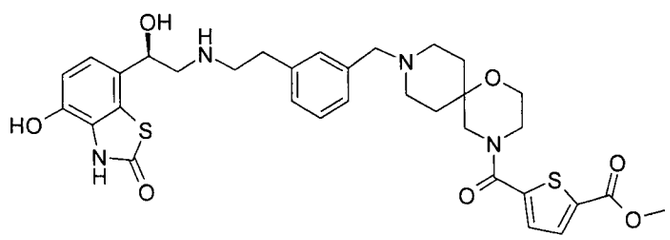
c) 5-(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-4-carbonil)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Se trató una solución de trifluoroacetato 5-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-4-carbonil)tiofeno -2-carboxilato de metilo (ejemplo 30, etapa b) (0,46 g) y 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,226 g) en acetonitrilo (10 mL) con trietilamina (0,44 mL) y se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando trietilamina al 1% y metanol al 3% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,41 g.

m/z 459 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-metil 5-(9-(3-(2-(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-4-carbonil)tiofeno -2-carboxilato



Se trató una solución de 5-(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-4-carbonil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (ejemplo 30, etapa c) (0,262 g) en diclorometano (10 mL) con ácido trifluoroacético (0,044 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,339 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se trataron con ácido acético (0,033 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió a una solución a 0°C de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,15 g) y ácido acético (0,033 mL) en metanol (10 mL). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,054 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó la mayoría del metanol a presión

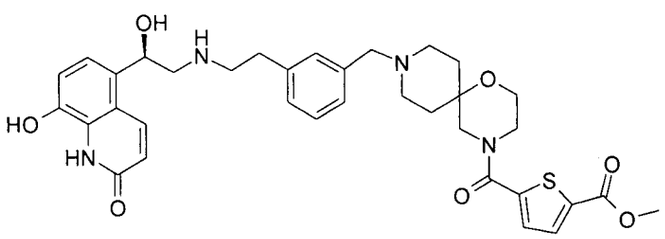
reducida y se repartió el remanente entre THF (50 mL), salmuera (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,175 g.

m/z 667 $(M+H)^+$ (APCI)

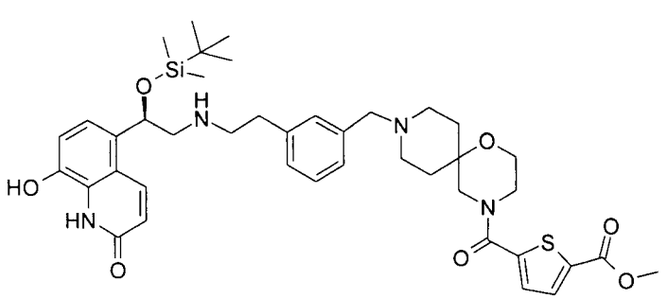
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 5H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 - 3,69 (m, 2H), 3,66 - 3,61 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,28 - 2,98 (m, 10H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,77 (s, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 31

Ditrifluoroacetato de (*R*)-metil 5-(9-(3-(2-(2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-4-carbonil)tiofeno-2-carboxilato



a) 5-(9-(3-(2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-4-carbonil)tiofeno-2-carboxilato de *(R)*-metilo

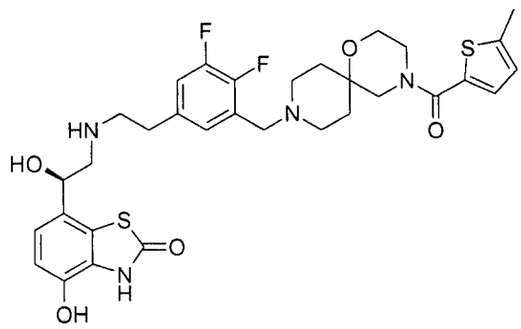


disolventes a presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,055 g. m/z 661 $(M+H)^+$ (APCI)

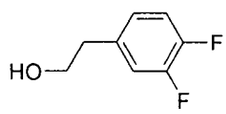
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,18 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,40 - 5,34 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,66 - 3,61 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,29 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,22 - 3,01 (m, 8H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,78 (s, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 32

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3,4-difluoro-5-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



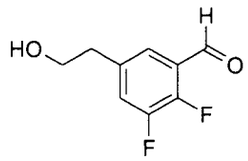
a) 2-(3,4-Difluorofenil)etanol



Se añadió una solución de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 18,30 mL) prudentemente a una solución de ácido 2-(3,4-difluorofenil) acético (2,1 g) en THF (20 mL) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se enfrió la reacción en un baño helado y se añadió metanol (5 mL) por goteo. Se agitó la reacción hasta que cesó el burbujeo y se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano a 4:1 isohexano:acetato de etilo. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 1,92 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 - 7,00 (m, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

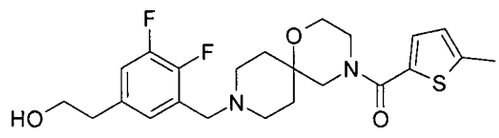
b) 2,3-Difluoro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído



Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (6,15 mL) a una solución de n-butillitio en hexanos (1,6M, 22,8 mL) a -70°C. Se añadió una solución de 2-(3,4-difluorofenil)etanol (ejemplo 32, etapa a) (1,92 g) en THF (25 mL) por goteo. Se añadió THF (25 mL) y se agitó la mezcla a -70°C durante 6 h. Se añadió entonces DMF (4,7 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h a -70°C. Se calentó entonces la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 70 h. Se añadió una solución de HCl acuosa (2M, 10 mL) seguido de acetato de etilo (20 mL) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de isohexano:dietil éter 4:1 a 2:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 1,9 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,33 (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

c) (9-(2,3-Difluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona



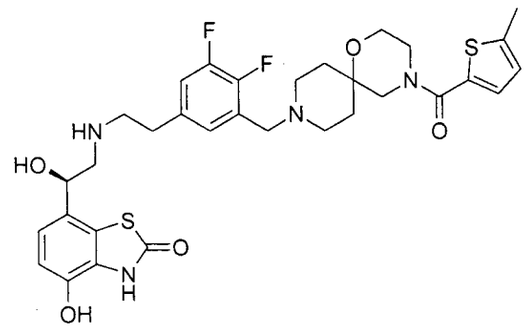
Se añadió trifluoroacetato de (5-metiltiofen-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,53 g) a una solución de 2,3-difluoro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 32, etapa b) (0,25 g) y ácido acético (0,08 mL) en metanol (5 mL). Se agitó la reacción durante 30 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,13 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se concentró la reacción al

vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 99:1:0,1 a 97:3:0,3. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,08 g.

m/z 451 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 6H), 3,53 - 3,46 (m, 4H), 2,70 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 7H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H).

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3,4-difluoro-5-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió TFA (0,013 mL) a una solución de (9-(2,3-difluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 32, etapa c) (0,077 g) en DCM (2 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,11 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (1 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL) y acetato de etilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (25 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), se añadió entonces ácido acético (0,005 mL) e hidrocloruro de (R)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,045 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,016 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación

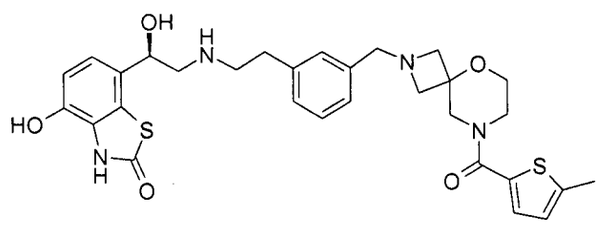
mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,052 g.

m/z 659 $(M+H)^+$ (APCI)

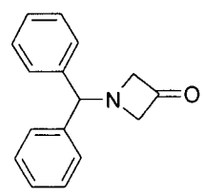
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,25 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 8H), 2,46 (s, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 33

Ditrifluoroacetato (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((8-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 1-Bencidrilazetidin-3-ona

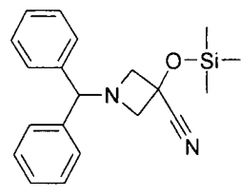


Se añadió trietilamina (24,7 mL) a una solución de 1-bencidrilazetidin-3-ol (5 g) en DMSO (25 mL). Se añadió una solución de trióxido de azufre de piridina (18 g) en DMSO (65 mL) por goteo y se agitó la mezcla a 20°C durante 90 minutos. Se vertió la mezcla en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados tres veces con salmuera antes de secarse con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando trietilamina al

2% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 2,9 g.

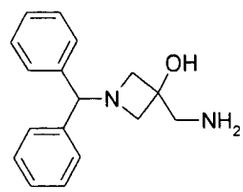
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 - 7,46 (m, 4H), 7,30 (t, J = 11,4 Hz, 4H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,00 (s, 4H).

b) 1-Bencidril-3-(trimetilsililoxi)azetidina-3-carbonitrilo



Se añadió cianuro de tetrabutilamonio (0,283 g) en diclorometano (50 mL) por goteo durante 15 minutos a una solución agitada de 1-bencildrilazetidin-3-ona (ejemplo 33, etapa a) (2,5 g) y cianuro de trimetilsililo (2,82 mL) en diclorometano (50 mL) a 20°C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a 20°C durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 3,5 g. Utilizado directamente sin purificación.

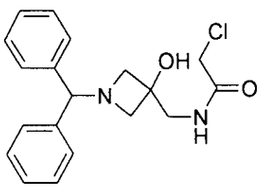
c) 3-(Aminometil)-1-bencildrilazetidin-3-ol



Se trató una solución de 1-bencidril-3-(trimetilsililoxi)azetidina-3-carbonitrilo (ejemplo 33, etapa b) (3,5 g) en THF (50 mL) con complejo de metilsulfuro de borano (2M en THF, 20,8 mL) y se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 1 hora bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se desactivó cuidadosamente con metanol (50 mL) seguido de tratamiento con etilenodiamina (2,81 mL). Se agitó esta mezcla a 20°C durante 1 hora y entonces a 55°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 15,6 mL), entonces se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a

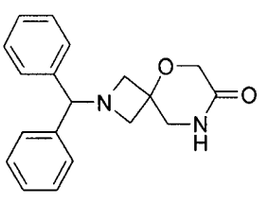
presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución de metanol al 6 a 7% en diclorometano con trietilamina al 1%. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,95 g.
m/z 269 $(M+H)^+$ (APCI)

d) *N*-((1-Bencidril-3-hidroxiazetidin-3-il)metil)-2-cloroacetamida



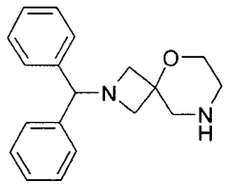
Se añadió cloruro de acetilo (0,846 mL) por goteo durante 30 minutos a una mezcla vigorosamente agitada de 3-(aminometil)-1-bencidrilazetidin-3-ol (ejemplo 33, etapa c) (2,1 g) en acetato de etilo (100 mL) y carbonato de potasio (3,03 g) en agua (100 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante otros 30 minutos a 0°C y se extrajo con acetato de etilo, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,6 g.
m/z 345 $(M+H)^+$ (APCI)

e) 2-Bencidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-7-ona



Se añadió *N*-((1-bencidril-3-hidroxiazetidin-3-il)metil)-2-cloroacetamida (ejemplo 33, etapa d) (2,6 g) en THF (50 mL) por goteo durante 90 minutos a una solución vigorosamente se agitada a 75°C de terc-butóxido de potasio (1M en *terc*-butanol, 15,08 mL) y THF (150 mL) bajo nitrógeno. Después de completada la adición, se agitó la mezcla a 75°C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se dividió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,05 g.
m/z 309 $(M+H)^+$ (APCI)

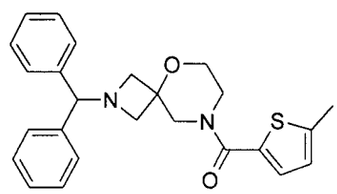
f) 2-Bencidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano



Se añadió complejo de metilsulfuro de borano (2M en THF, 10,7 mL) a una solución de 2-bencidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-7-ona (ejemplo 33, etapa e) (2 g) en THF seco (40 mL) y se agitó la solución resultante a 70°C bajo nitrógeno durante 50 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se trató por goteo con metanol (40 mL) seguido de *N1,N2*-dimetiletano-1,2-diamina (3,43 g). Se calentó la mezcla a 70°C durante 6 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando trietilamina al 1% y metanol al 5% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,35 g.

m/z 295 $(M+H)^+$ (APCI)

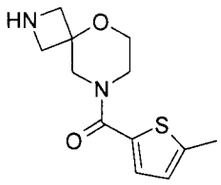
g) (2-Bencidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona



Se añadió HATU (2,267 g) en una porción a una solución de ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (0,652 g) y 2-bencidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano (ejemplo 33, etapa f) (1,35 g) y trietilamina (1,917 mL) en DMF (20 mL) a 0°C. Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera antes de secarse con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución 0,4 a metanol al 5% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,5 g.

m/z 419 $(M+H)^+$ (APCI)

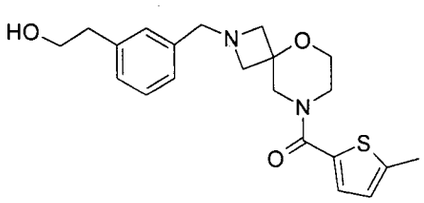
h) Hidrocloruro de (5-metiltiofen-2-il)(5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il)metanona



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,508 mL) por goteo a una solución de (2-bencidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 33, etapa g) (1,5 g) en acetonitrilo (30 mL) a 0°C. Se calentó la mezcla entonces a reflujo durante 1 hora bajo nitrógeno. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en metanol (50 mL). Se calentó esta solución a reflujo bajo nitrógeno durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo con acetato de etilo (40 mL) y después con acetonitrilo (7 mL) para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,29 g.

m/z 253 $(M+H)^+$ (APCI)

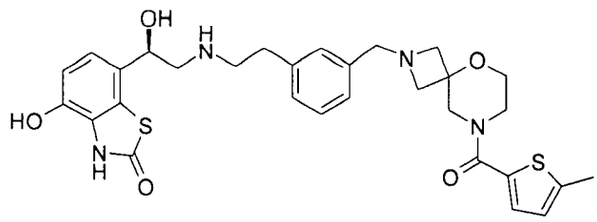
i) (2-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona



Se añadió 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,281 g) a una solución de hidrocloruro de (5-metiltiofen-2-il)(5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il)metanona (ejemplo 33, etapa h) (0,29 g) y trietilamina (0,42 mL) en acetonitrilo (15 mL) a 20°C y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a 20°C. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 3% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,32 g.

m/z 387 $(M+H)^+$ (APCI)

j) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((8-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



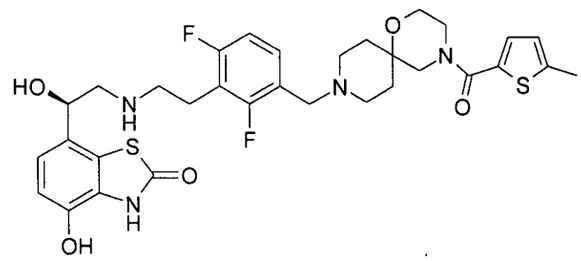
Se trató una solución de (2-(3-(2-hidroxietil)bencil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 33, etapa i) (0,16 g) en diclorometano (10 mL) con ácido trifluoroacético (0,032 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,246 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se trataron con ácido acético (0,024 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió a una solución a 0°C de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,15 g) y ácido acético (0,024 mL) en metanol (10 mL). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,039 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó la mayoría del metanol a presión reducida y se repartió el remanente entre THF (50 mL), salmuera (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,13 g.

m/z 595 $(M+H)^+$ (APCI)

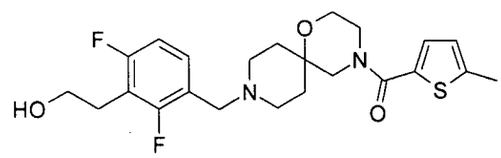
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,26 (s, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 7,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,24 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,15 - 2,97 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 34

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2,6-difluoro-3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



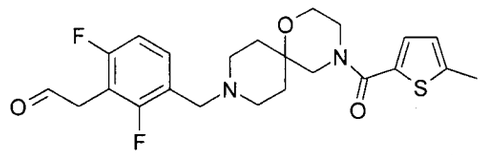
a) (9-(2,4-Difluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona



Se añadió diperóxido de benzoílo (0,03 g) a una mezcla de NBS (0,53 g) y ácido 2-(2,6-difluoro-3-metilfenil)acético (0,5 g) en DCM (10 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadió DCM (10 mL) y agua (20 mL) y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó . Se redisolvió el residuo en THF (10 mL) y se enfrió en un baño helado. Se añadió una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 4 mL) por goteo y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió metanol (2 mL) prudentemente por goteo y una vez que cesó el burbujeo Se evaporó el disolvente. Se redisolvió el residuo en acetonitrilo (10 mL) y se añadió trifluoroacetato de (5-metiltiofen-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,8 g) seguido de trietilamina (1,12 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 99:1:0,1 a 97:3:0,3 para dar el compuesto del subtítulo como una espuma limpia. Rendimiento 0,37 g.

m/z 451$(M+H)^+$ (APCI)

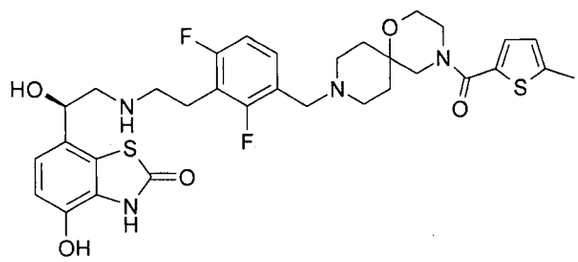
b) 2-(2,6-Difluoro-3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se añadió TFA (0,05 mL) a una solución de (9-(2,4-difluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 34, etapa a) (0,27 g) en DCM (5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió después periodinano de Dess-Martin (0,38 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió entonces una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,27 g.

m/z 449 $(M+H)^+$ (APCI)

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2,6-difluoro-3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió una solución de 2-(2,6-difluoro-3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 34, etapa b) (0,135 g) en metanol (3 mL) a una mezcla de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,11 g) y ácido acético (0,015 mL) en metanol (0,5 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se enfrió a 0°C. Se añadió entonces

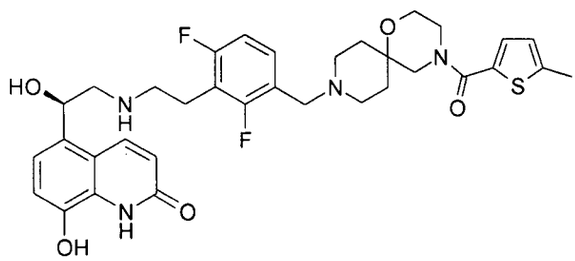
cianoborohidruro de sodio (0,025 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se concentró la reacción y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 89:10:1 Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y purificaron mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,1 g.

m/z 659 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 - 6,69 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,77 - 3,47 (m, 6H), 3,29 - 2,99 (m, 10H), 2,46 (s, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,68 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 35

Ditrifluoroacetato (*R*)-5-(2-(2,6-difluoro-3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



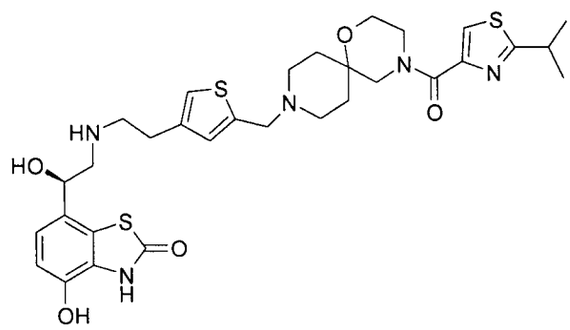
Se añadió una solución de 2-(2,6-difluoro-3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 34, etapa b) (0,135 g) en metanol (3 mL) a una mezcla de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,12 g) y ácido acético (0,017 mL) en metanol (3 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se enfrió a 0°C. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,028 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se concentró la reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se disolvió el residuo en THF (3 mL), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,074 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,12 g.

m/z 653 $(M+H)^+$ (APCI)

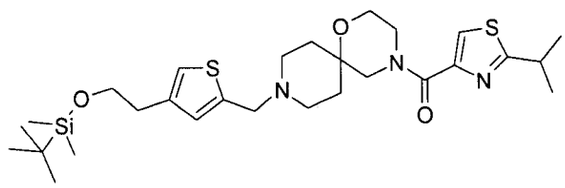
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,18 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,76 - 3,46 (m, 6H), 3,33 - 3,03 (m, 10H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,87 - 1,66 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 36

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) (9-((4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

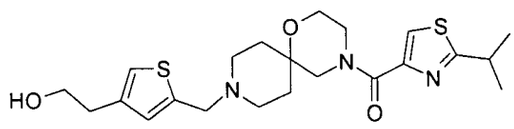


Se añadió trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,50 g) a una solución agitada de una mezcla de 4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído y 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído 4:1 (ejemplo 27, etapa b) (0,40 g) y AcOH (0,085 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (6 mL). Después de 5 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,48 g). Después de 16 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo tres veces con agua y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo

con acetato de etilo:isohexano:trietilamina 20:80:5 separó los dos productos isoméricos y proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,27 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 5H), 3,69 - 3,58 (m, 3H), 3,37 - 3,25 (m, 1H), 2,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,59 - 2,44 (m, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 1H),1,56-1,50 (m, 1H) 1,46 - 1,34 (m, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

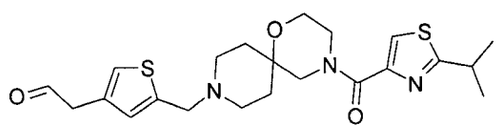
b) (9-((4-(2-Hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 2 mL) a una solución de (9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 36, etapa a) (0,27 g) en tetrahidrofurano (4 mL). Después de 1 h, se evaporó una solución al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 20:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,18 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 3H), 3,79 - 3,72 (m, 3H), 3,71 - 3,60 (m, 3H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 2,82 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 2,61 - 2,42 (m, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 6H).

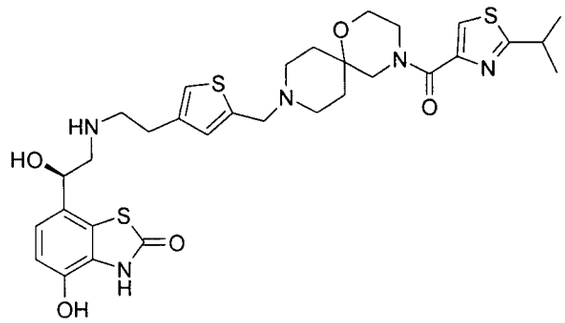
c) 2-(5-((4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,25 g) a una solución agitada de (9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 36, etapa b) (0,17 g) y ácido trifluoroacético (0,07 mL) en DCM (5 mL). Después de 1 h, se añadió acetato de etilo (30 mL) seguido de una mezcla de una solución saturada

de tiosulfato de sodio (5 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL). Se agitó bien la mezcla de reacción y se separó. Se lavó la solución de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera. Se añadió ácido acético (0,07 mL), se secó la solución con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío (temperatura de baño ~30°C) para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,19 g. Utilizado directamente.

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



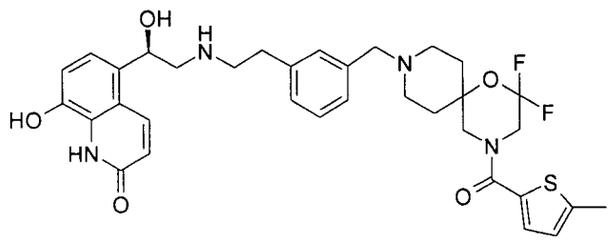
Se añadió ácido acético (0,037 mL) a una solución agitada de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,170 g) y 2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído (ejemplo 36, etapa c) (0,170 g) en metanol (8 mL). Después de 1 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,08 g). Después de 3 h, se concentró la mezcla de reacción al vacío a ~2 mL, se añadió THF (20 mL) y se lavó la solución con una mezcla de salmuera (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (2 mL). Se secó la solución orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se disolvió el sólido en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que tenían producto puro y se evaporaron a sequedad. La trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,026 g.

m/z 658 $(M+H)^+$ (APCI)

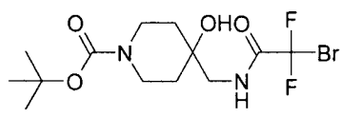
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,09 - 9,78 (m, 1H), 8,91 - 8,68 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,51 - 6,46 (m, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,67 - 4,51 (m, 2H), 3,85 - 2,88 (m, 17H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,82 - 1,58 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 37

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(3-((2,2-difluoro-4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



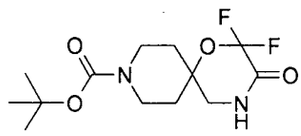
a) 4-((2-Bromo-2,2-difluoroacetamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se trató una solución de 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,702 g) en DMF (20 mL) a 20°C con etil 2-bromo-2,2-difluoroacetato (1,5 g) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a 20°C bajo nitrógeno. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,5 g.

m/z 385/387 $(M-H)^-$ (APCI)

b) 2,2-Difluoro-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



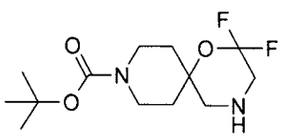
Se añadió una solución de 4-((2-bromo-2,2-difluoroacetamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 37, etapa a) (3,2 g) en THF (40 mL) por goteo durante 15 minutos a una solución agitada de terc-butóxido de potasio (1M en t-butanol, 16,53 mL) y THF (60 mL) a 70°C bajo nitrógeno. Al final de la adición, se calentó la mezcla durante otros 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se

purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando isohexano en acetato de etilo al 30%. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,55 g.

m/z 305 $(M-H)^-$ (APCI)

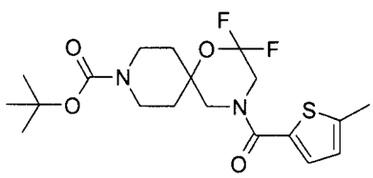
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 3,74 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

c) 2,2-Difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió complejo de metilsulfóxido de borano (2M en THF, 2,69 mL) por goteo a una solución de 2,2-difluoro-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 37, etapa b) (0,55 g) en THF (15 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 55°C bajo nitrógeno durante 25 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se desactivó mediante la adición cuidadosa por goteo de metanol (5 mL). Se añadió entonces *N1,N2*-dimetiletano-1,2-diamina (0,633 g) y se calentó la mezcla a 70°C durante 40 minutos. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 4% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,32 g. Utilizado directamente.

d) 2,2-Difluoro-4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

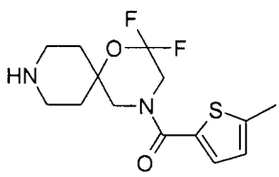


Se añadió HATU (0,541 g) en una porción a una solución agitada a 0°C de 2,2-difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 37, etapa c) (0,32 g) y ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (0,171 g) y trietilamina (0,458 mL) en DMF (20 mL). Se agitó entonces la mezcla a 20°C durante 7 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el

disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución 0,5 a metanol al 5% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,4 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 3,6, 1,0 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,39 (s, 9H) + 3H (metilo) no observado (en disolvente).

e) Trifluoroacetato de (2,2-difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona

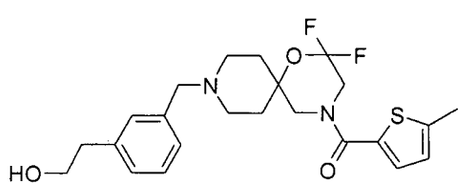


Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución de 2,2-difluoro-4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 37, etapa d) (0,4 g) en diclorometano (20 mL) a 20°C. Se dejó reposar la solución a 20°C durante 25 minutos. Se añadió tolueno (40 mL) y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se evaporó dos veces el residuo con acetonitrilo. Se trituró la goma resultante con éter para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,39 g.

m/z 317 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,53 (s, 2H), 7,31 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 4,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H). Protones de metilo no observados (en disolvente).

f) (2,2-Difluoro-9-(3-(2-hidroxietil))-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona

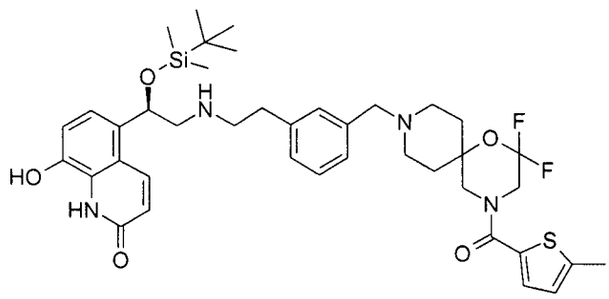


Se añadió 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,095 g) a una solución de trifluoroacetato de (2,2-difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 37, etapa e) (0,19 g) y trietilamina (0,185 mL) en acetonitrilo (10 mL) y se

agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,188 g.

m/z 451 $(M+H)^+$ (APCI)

g) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-((2,2-difluoro-4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

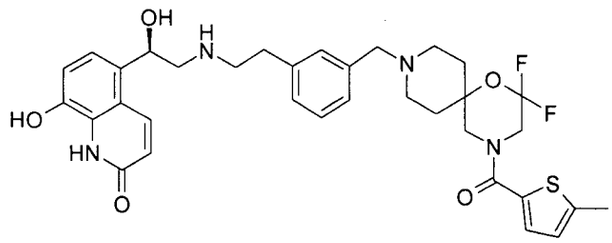


Se trató una solución de (2,2-difluoro-9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 37, etapa f) (0,188 g) en diclorometano (10 mL) con ácido trifluoroacético (0,032 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,248 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se trataron con ácido acético (0,024 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL) y se lo añadió a una solución de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,14 g) y ácido acético (0,024 mL) en metanol (10 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,133 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y se dividió el residuo entre una solución de bicarbonato de sodio saturada y acetato de etilo, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando amoníaco "880" acuoso al 1% y metanol al 8% en diclorometano. Se

evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,114 g.

m/z 767 $(M+H)^+$ (APCI)

h) Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(3-((2,2-difluoro-4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



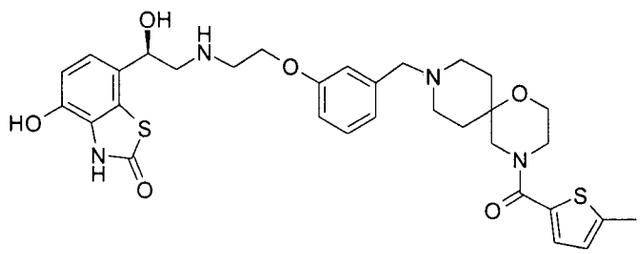
Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,03 mL) en metanol (1 mL) a una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-((2,2-difluoro-4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 37, etapa g) (0,114 g) en THF (4 mL) y se dejó reposar la solución resultante a 20°C durante 18 horas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida, se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,080 g.

m/z 653 $(M+H)^+$ (APCI)

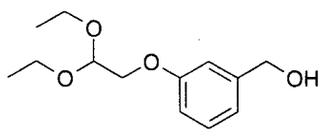
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,16 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,26 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 6,57 - 6,52 (m, 1H), 5,37 - 5,31 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,30 - 2,99 (m, 10H), 2,10 - 1,88 (m, 4H). No se observaron seis protones intercambiables. Protones de metilo no observados (en disolvente).

Ejemplo 38

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



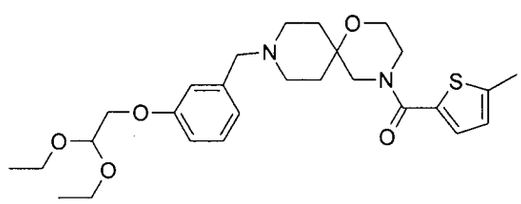
a) (3-(2,2-Dietoxietoxi)fenil)metanol



Se añadió carbonato de cesio (7,87 g) a una solución de 3-(hidroximetil)fenol (2,5 g) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (3,97 g) en DMF (40 mL) y se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 30% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,9 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 5,14 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,79 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

b) (9-(3-(2,2-Dietoxietoxi)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona

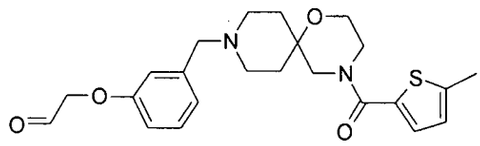


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,1 mL) por goteo a una solución agitada a 0°C de (3-(2,2-dietoxietoxi)fenil)metanol (ejemplo 38, etapa a) (0,307 g) y trietilamina (0,178 mL) en

diclorometano (30 mL). Se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se lavó la mezcla con agua y se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (30 mL) y se trató con trietilamina (1 mL) seguido de trifluoroacetato de (5-metiltiofen-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,42 g). Se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 3% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,45 g.

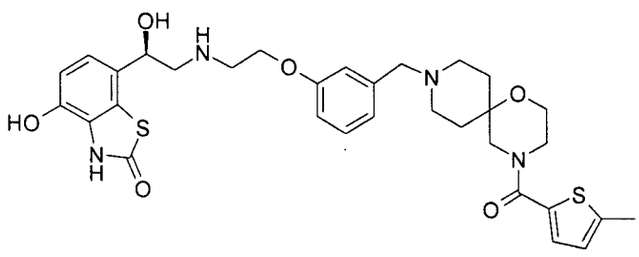
m/z 503 $(M+H)^+$ (APCI)

c) 2-(3-((4-(5-Metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)acetaldehído



Se calentó una solución de (9-(3-(2,2-dietoxietoxi)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 38, etapa b) (0,45 g) en una mezcla de ácido acético (25 mL) y agua (25 mL) a 65°C bajo nitrógeno durante 16 horas. Se eliminó la mayoría de los disolventes a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y un exceso de solución de bicarbonato de sodio saturada. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró, se añadió ácido acético (0,051 mL) y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,38 g. Utilizado directamente.

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



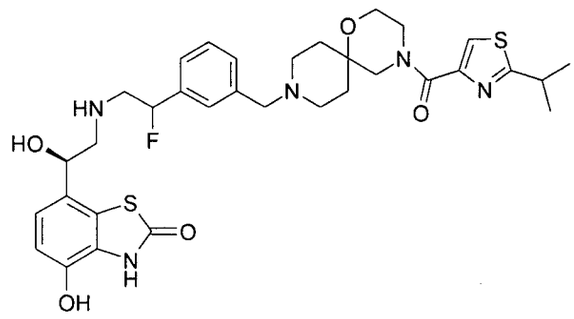
Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,084 g) a una solución agitada a 20°C de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,303 g) y 2-(3-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)acetaldehído (ejemplo 38, etapa c) (0,38 g) y ácido acético (0,051 mL) en metanol (12 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 5 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida hasta un volumen de 3 mL y se repartió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Se trató la capa acuosa con una solución de bicarbonato de sodio saturada (3 mL). Se trató entonces la mezcla acuosa con cloruro de sodio para dar una solución saturada que se extrajo con THF (20 mL). La capa de THF se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,1 g.

m/z 639 $(M+H)^+$ (APCI)

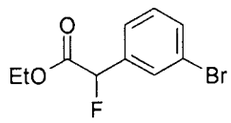
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,28 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 2H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 4H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,25 - 3,04 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 39

Ditrifluoroacetato de 7-((1R)-2-(2-fluoro-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)etilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



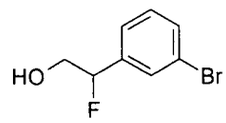
a) 2-(3-bromofenil)-2-fluoroacetato de etilo



Se enfrió una solución de 2-(3-bromofenil)acetato de etilo (1,00 g) y *terc*-butildimetilclorosilano (0,749 g) en THF (4 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 4,6 mL) añadida por goteo durante 10 minutos. Se agitó la solución a -78°C durante 5 minutos, se eliminó entonces del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la solución al vacío y se suspendió el residuo en isohexano y se filtró para eliminar el cloruro de litio precipitado. Se concentró el filtrado al vacío para dar un aceite (1,49 g) que se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se lo añadió por goteo a una suspensión agitada de reactivo de fluoración Selectfluor™ (1,93 g) en acetonitrilo (17 mL) a temperatura ambiente, y se completó la adición con acetonitrilo (3 x 1 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas, entonces se concentró en sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con dietil éter al 10% en isohexano, para dar el compuesto del subtítulo contaminado con material de partida como un aceite incoloro. Rendimiento 0,884 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 47,7 Hz, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

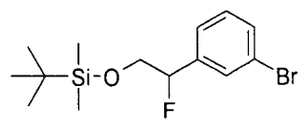
b) 2-(3-Bromofenil)-2-fluoroetanol



Se añadió hidruro de aluminio y litio (1M en THF, 13,0 mL) por porciones durante 7 minutos a una solución de 2-(3-bromofenil)-2-fluoroacetato de etilo (ejemplo 39, etapa a) (2,94 g) en THF (35 mL), preenfriada en agua helada. Se agitó la mezcla resultante en agua helada durante 30 minutos, entonces se desactivó mediante la adición cuidadosa de metanol (5 mL) y se añadió por porciones durante 30 minutos. Se vertió la mezcla en HCl acuoso 2 molares y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyeron con dietil éter al 25% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 1,39 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 5,53 (ddd, J = 48,2, 7,2, 3,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 2H), 1,95 (dd, J = 8,2, 5,1 Hz, 1H).

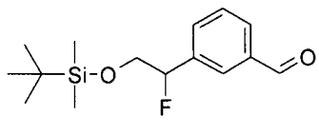
c) (2-(3-Bromofenil)-2-fluoroetoxi)(*terc*-butilo)dimetilsilano



Se enfrió una solución de 2-(3-bromofenil)-2-fluoroetanol (ejemplo 39, etapa b) (1,38 g) e imidazol (1,29 g) en DMF (14 mL) en agua helada, se trató con *terc*-butildimetilclorosilano (1,049 g), se eliminó entonces del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió una solución en agua y se extrajo dos veces con dietil éter. Se lavaron los extractos orgánicos combinados dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron entonces con sulfato de magnesio anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en sílice eluyéndose con diclorometano al 10% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 1,94 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,46 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 5,43 (ddd, J = 47,5, 6,5, 3,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,76 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (d, J = 4,6 Hz, 6H).

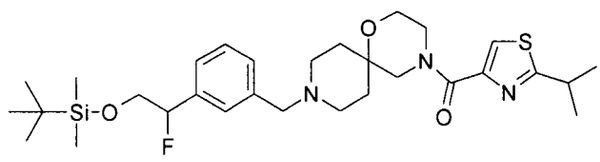
d) 3-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-fluoroetil)benzaldehído



Se enfrió una solución de (2-(3-bromofenil)-2-fluoroetoxi)(*terc*-butilo)dimetilsilano (ejemplo 39, etapa c) (1,8 g) en THF (36 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con butillitio (1,8M en hexanos, 3,3 mL) añadido por goteo durante 5 minutos. Se agitó la solución a -78°C durante 30 minutos, se trató con *N*,*N*-dimetilformamida (0,63 mL), se agitó a -78°C durante otros 30 minutos, entonces se la eliminó del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 140 minutos. Se desactivó la solución mediante la adición de cloruro de amonio acuoso al 10% y se extrajo la mezcla resultante dos veces con dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en sílice eluyéndose con diclorometano al 50% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 1,26 g.

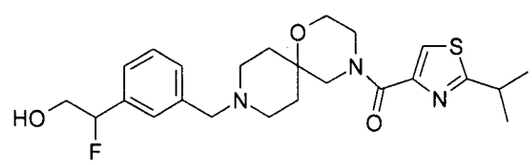
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,04 (s, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,55 (ddd, J = 47,3, 6,2, 4,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,83 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (d, J = 3,9 Hz, 6H).

e) (9-(3-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-fluoroetil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se trató una solución de 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fluoroetil)benzaldehído (ejemplo 39, etapa d) (0,329 g) en MeOH (4 mL) con ácido acético (0,055 mL) seguido de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,408 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió una solución en un baño de agua helada, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,309 g), se agitó en agua helada durante 135 minutos, entonces se la eliminó del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante otros 65 minutos. Se enfrió una solución en agua helada, se trató con más triacetoxiborohidruro de sodio (0,310 g) y se agitó en agua helada durante 75 minutos. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,312 g) y se agitó la mezcla durante 70 minutos. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,619 g) y se agitó la mezcla durante la noche, dejando acabar el baño de enfriamiento lentamente. Al día siguiente, se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,307 g) y se agitó la mezcla durante 70 minutos. Se añadió más ácido acético (0,055 mL) y se agitó la mezcla durante 80 minutos. Se calentó la mezcla a 40°C y se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, entonces se concentró en sílice ultrarrápido al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco pegajoso. Rendimiento 0,344 g.
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 7,57 - 7,11 (m, 4H), 5,64 - 5,43 (m, 1H), 4,00 - 3,81 (m, 2H), 3,77 - 3,55 (m, 6H), 3,31 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 3,13 - 2,88 (m, 2H), 2,57 - 2,35 (m, 4H), 2,16 - 1,94 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

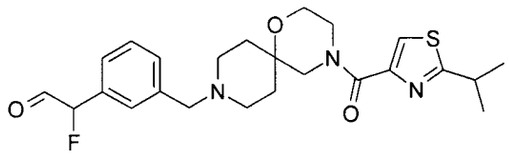
f) (9-(3-(1-Fluoro-2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se trató una solución de (9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fluoroetil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 39, etapa e) (0,33 g) en THF (5 mL) con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 0,69 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 0,69 mL) y se agitó la mezcla durante otros 80 minutos. Se concentró entonces la solución en sílice ultrarrápido y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con metanol al 7,5% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento 0,221 g.
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 4H), 5,45 (ddd, J = 48,5, 6,6, 3,7 Hz, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 3,80 - 3,58 (m, 9H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,31

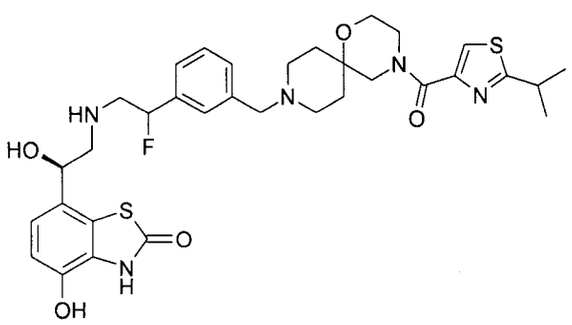
(septete, J = 6,8 Hz, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 4H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

g) 2-Fluoro-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se enfrió una solución de (9-(3-(1-fluoro-2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 39, etapa f) (0,213 g) en DCM (5 mL) en agua helada y se trató con ácido trifluoroacético (0,053 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,296 g) y se eliminó la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió más periodinano de Dess-Martin (0,295 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Se desactivó entonces la reacción mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (5 mL), y se agitó la mezcla resultante de dos fases durante 10 minutos. Se extrajo entonces la mezcla dos veces con acetato de etilo, y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera. Se añadió ácido acético (0,1 mL), se secaron entonces los extractos acidificados con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto bruto del subtítulo como una espuma blancuzca. Rendimiento 0,240 g. m/z 460 $(M+H)^+$ (APCI)

h) Ditrifluoroacetato de 7-((1*R*)-2-(2-fluoro-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)etilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



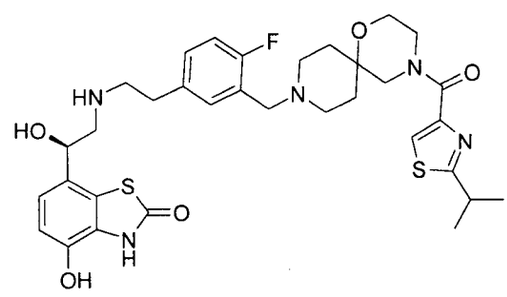
Se trató una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1 etapa d) (0,182 g) en metanol (3 mL) con ácido acético (0,039 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió entonces una solución de 2-fluoro-2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 39, etapa g) (0,239 g) en metanol (4 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de enfriamiento en agua helada, y se la trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,146 g). Se agitó la mezcla en hielo durante 25 minutos y se añadió entonces más triacetoxiborohidruro de sodio (0,444 g). Se agitó entonces la mezcla durante el fin de semana, permitiéndole calentarse lentamente a temperatura ambiente. El lunes siguiente, la mezcla se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de metanol (3 mL) y agua (1,5 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente:acetonitrilo al 15-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se coevaporaron a partir de acetonitrilo tres veces para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con dietil éter para dar un sólido, que se eliminó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el producto del título como un sólido blanco (0,03 g.)

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

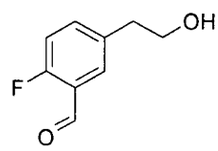
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 4H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 49,2, 9,7 Hz, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,36 - 4,17 (m, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 6H), 3,60 - 2,90 (m, 9H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 40

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(4-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



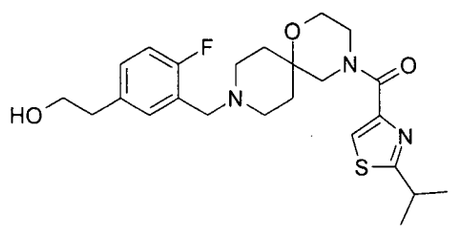
a) 2-Fluoro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído



Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3,0 g) por goteo a una solución agitada de n-butillitio (1,6M en hexanos, 13 mL) en tetrahidrofurano seco (12 mL) a -78°C. Después de 10 min, se añadió 2-(4-fluorofenil)etanol (1,00 g) por goteo. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 5 h y se añadió entonces DMF seco (3,18 mL) por goteo durante 5 min. Se eliminó el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo y HCl acuoso (2M) y se separó la solución. Se lavó la capa de acetato de etilo con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano 1:1 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 0,43 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,35 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 6,4 & 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 10,0 & 8,4 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

b) (9-(2-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

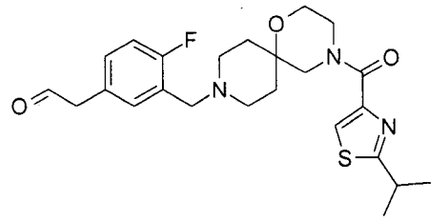


Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,339 g) a una solución agitada de 2-fluoro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 40, etapa a) (0,135 g), trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,339 g) y ácido acético (0,046 mL) en NMP (7 mL). Después de 16 h, se añadió más 2-fluoro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 40, etapa a) (0,135 g) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,339 g). Después de 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (60 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (30 mL). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se evaporó la solución de acetato de etilo combinada al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 10:1 para dar el

compuesto del subtítulo como una goma que contenía NMP. Se eliminó el NMP aplicando la goma a un cartucho SCX de 10 g eluyendo primero con metanol y después con amoníaco "880" acuoso al 20% en metanol para arrojar el compuesto del subtítulo. Se evaporó una solución a sequedad y se aplicó la goma resultante a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina, 10:1 para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,31 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,90 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,97 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 3,71 - 3,55 (m, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,70 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,45 - 2,26 (m, 4H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

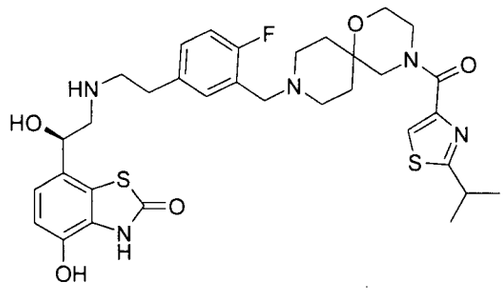
c) 2-(4-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,284 g) a una solución agitada de (9-(2-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 40, etapa b) (0,21 g) y ácido trifluoroacético (0,046 mL) en DCM (5 mL). Después de 1 h, se añadió acetato de etilo (30 mL) seguido de una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL). Se agitó bien la mezcla de reacción y se separó. Se lavó la solución de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera. Se añadió ácido acético (0,07 mL), se secó la solución con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío (temperatura de baño ~30°C) para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,2 g. Utilizado directamente.

m/z 460 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(4-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



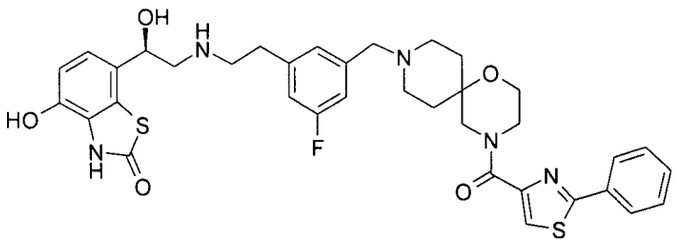
Se añadió ácido acético (0,037 mL) a una solución agitada de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,17 g) y 2-(4-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 40, etapa c) (0,20 g) en metanol (8 mL). Después de 1 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,10 g) . Después de 3 h, se concentró la mezcla de reacción al vacío a ~2 mL, THF (20 mL) y se lavó la solución con una mezcla de salmuera (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (2 mL). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las soluciones de THF y acetato de etilo y se evaporaron al vacío. Se disolvió la goma en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que tenían producto puro y se evaporaron a sequedad. La trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,126 g.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

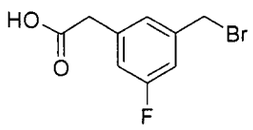
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,33 - 11,22 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,25 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,35 - 2,93 (m, 11H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 41

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-Fluoro-5-((4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



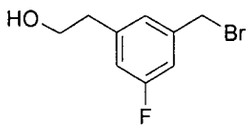
a) Ácido 2-(3-(bromometil)-5-fluorofenil)acético



Se añadió peróxido de benzoílo (0,5 g) a una mezcla agitada de ácido 2-(3-fluoro-5-metilfenil)acético (5,19 g) y NBS (6,04 g) en diclorometano (100 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se lavó dos veces con agua, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando ácido acético al 1% y acetato de etilo al 17% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 4,3 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,61 (s, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

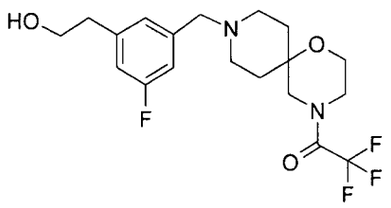
b) 2-(3-(Bromometil)-5-fluorofenil)etanol



Se añadió complejo de sulfuro de borano-metilo (2M en THF, 17,4 mL) por goteo durante 10 minutos a una solución de ácido 2-(3-(bromometil)-5-fluorofenil)acético (ejemplo 41, etapa a) (4,3 g) en THF (60 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 10 minutos y entonces a 20°C durante 1 hora. Se desactivó la mezcla de reacción mediante la adición por goteo de metanol y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 30% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 3,7 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,15 (s, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,7 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

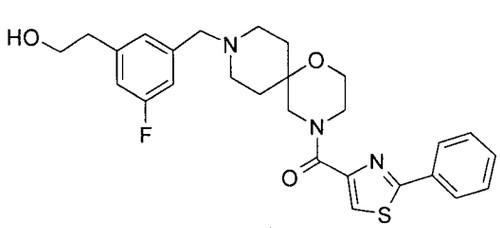
c) 2,2,2-Trifluoro-1-(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona



Se trató una solución de 2-(3-(bromometil)-5-fluorofenil)etanol (ejemplo 41, etapa b) (3,6 g) y trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 12, etapa d) (5,66 g) en acetonitrilo (80 mL) con trietilamina (5,38 mL) y se agitó la mezcla a 20°C durante 20 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 4,9 g.

m/z 405 $(M+H)^+$ (APCI)

d) (9-(3-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-feniltiazol-4-il)metanona



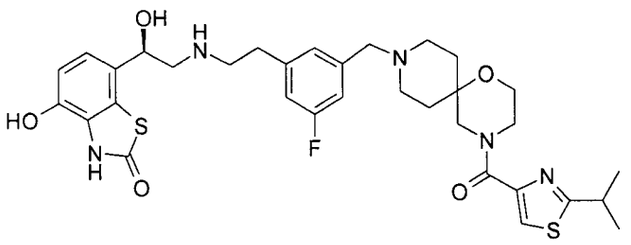
Se añadió una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 41, etapa c) (0,21 g) en metanol (3 mL) a amoníaco (solución acuosa al 35%, 15 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 1 hora. Se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante tres veces con acetonitrilo. Se disolvió el residuo en DMF (7 mL) y se trató con ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico (0,117 g) seguido de trietilamina (0,29 mL) y entonces HATU (0,257 g) y

m/z 704 $(M+H)^+$ (APCI)

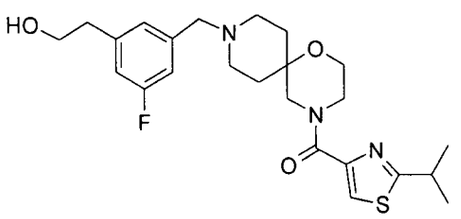
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,83 - 3,66 (m, 6H), 3,26 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,21 - 2,99 (m, 8H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 42

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) (9-(3-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

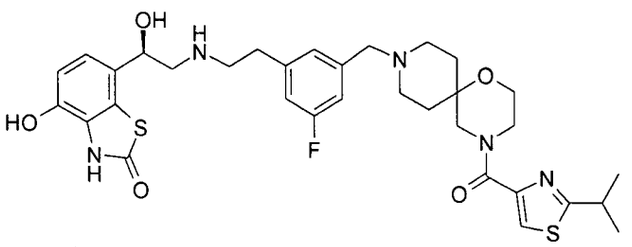


Se añadió una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 41, etapa d) (0,21 g) en metanol (3 mL) a amoníaco (solución acuosa al 35%, 15 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 1 hora. Se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante tres veces con acetonitrilo. Se disolvió el residuo en DMF (7 mL) y se trató con ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (0,098 g) seguido de trietilamina (0,290 mL) y después HATU (0,257 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró

y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,25 g.

m/z 462 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



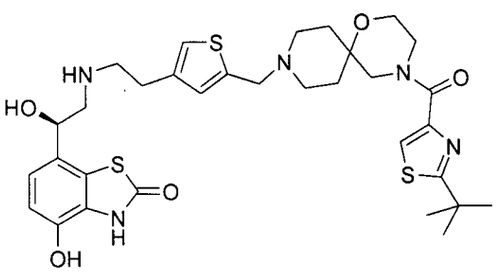
Se trató una solución de (9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 42, etapa a) (0,23 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (0,038 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,275 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,029 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,196 g) y ácido acético (0,029 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,063 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida a un volumen de 3 mL y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,15 g.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

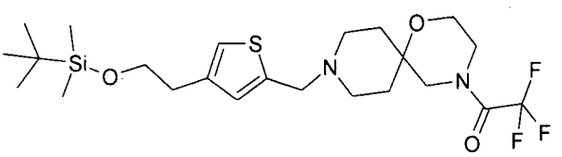
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 3H), 3,17 - 2,99 (m, 8H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,35 (d, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 43

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-(5-((4-(2-*terc*-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



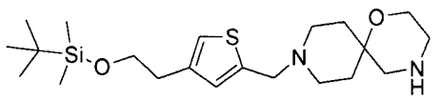
a) 1-(9-((4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)-2,2,2-trifluoroetanona



Se añadió trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 12, etapa d) (1,084 g) a una solución agitada de una mezcla 4:1 de 4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído y 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído (ejemplo 27, etapa b) (1,0 g), y AcOH (0,16 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (15 mL). Después de 5 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,57 g). Después de 16 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo tres veces con agua y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano:trietilamina 1:20:1 separó los dos productos isoméricos y proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 1,04 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,31 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

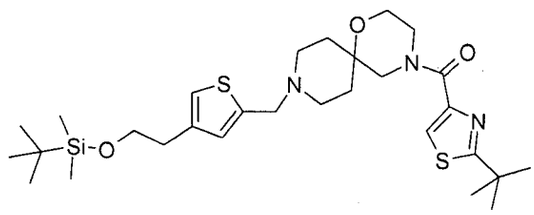
b) 9-((4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano



Se añadió amoníaco "880" acuoso (1,5 mL) a una solución agitada de 1-(9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)-2,2,2-trifluoroetanona (ejemplo 43, etapa a) (1,0 g) en metanol (5 mL). Después de 16 h, se evaporó la mezcla de reacción a sequedad. Se añadió acetonitrilo, se evaporó la solución a sequedad al vacío, y se repitió este proceso tres veces para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,78 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,78 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 4H), 2,80 - 2,73 (m, 4H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H) + 1 protón intercambiable no observado.

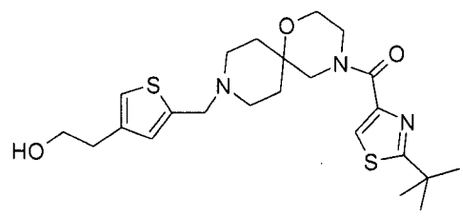
c) (9-((4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-*terc*-butiltiazol-4-il)metanona



Se añadió HATU (0,306 g) a una solución agitada de ácido 2-*terc*-butiltiazol-4-carboxílico (0,16 g), 9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano (ejemplo 43, etapa b) (0,300 g) y trietilamina (0,41 mL) en DMF (3 mL). Después de 1 h, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo dos veces con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano:trietilamina, 12:90:10 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,3 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 7H), 3,69 - 3,58 (m, 3H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 2,60 - 2,28 (m, 4H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

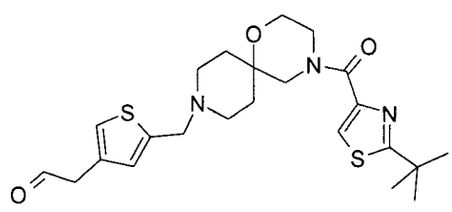
d) (2-*terc*-Butiltiazol-4-il)(9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió TBAF (1,5 mL de una solución 1M en THF) a una solución agitada de (9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-*terc*-butiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 43, etapa c) (0,300 g) en THF (3 mL). Después de 1 h, se evaporó la reacción a una goma. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina, 20:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,22 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,00 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 1H), 4,59 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,77 - 3,48 (m, 10H), 2,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 - 2,16 (m, 4H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,58 - 1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

e) 2-(5-((4-(2-*terc*-Butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído

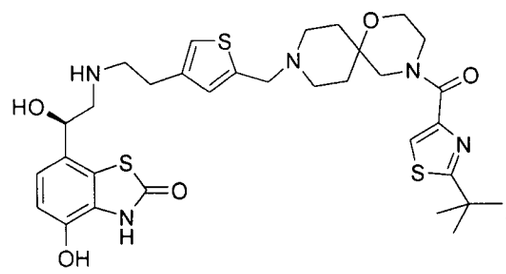


Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,316 g) a una solución agitada de (2-*terc*-butiltiazol-4-il)(9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 43, etapa d) (0,23 g) y TFA (0,05 mL) en DCM (5 mL). Después de 40 min, se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio acuosa (5 mL), una solución de

bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se añadió ácido acético (0,08 mL), después se secó la solución con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,23 g. Utilizado directamente.

m/z 462 $(M+H)^+$ (APCI)

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-(5-((4-(2-*terc*-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



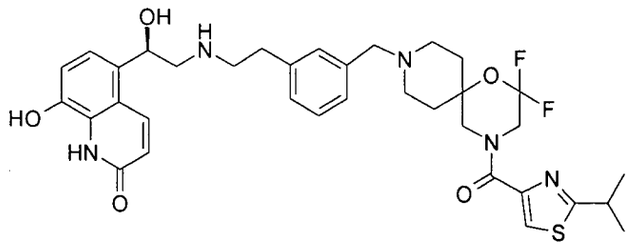
Se añadió ácido acético (0,039 mL) a una solución agitada de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,180 g) y 2-(5-((4-(2-*terc*-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído (ejemplo 43, etapa e) (0,230 g) en MeOH (8 mL). Después de 1 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,125 g). Después de 3 h, se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que tenían producto puro y se evaporaron a sequedad. La trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,14 g.

m/z 672 $(M+H)^+$ (APCI)

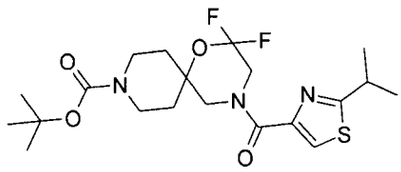
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,91 - 8,71 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 - 6,44 (m, 1H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,68 - 4,51 (m, 2H), 3,82 - 3,47 (m, 8H), 3,32 - 3,15 (m, 4H), 3,12 - 2,87 (m, 5H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,83 - 1,54 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 44

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(3-((2,2-difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



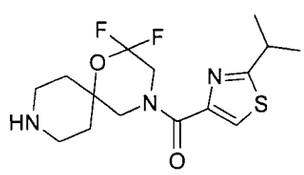
a) 2,2-Difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió HATU (1,184 g) a una solución de 2,2-difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 37, etapa c) (0,7 g) y ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (0,41 g) y trietilamina (1 mL) en DMF (12 mL) a 20°C y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 30% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,78 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,11 (s, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 4,03 - 3,98 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 6H)

b) Trifluoroacetato de (2,2-Difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



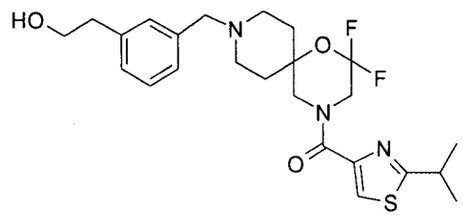
Se trató una solución de *terc*-butilo-2,2-difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato (ejemplo 44, etapa a) (0,78 g) en DCM (20 mL) con ácido

trifluoroacético (5 mL) y se dejó reposar la mezcla de reacción a 20°C durante 30 minutos. Se añadió tolueno (40 mL) y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,8 g.

m/z 346 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,57 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,37 (d, 6H).

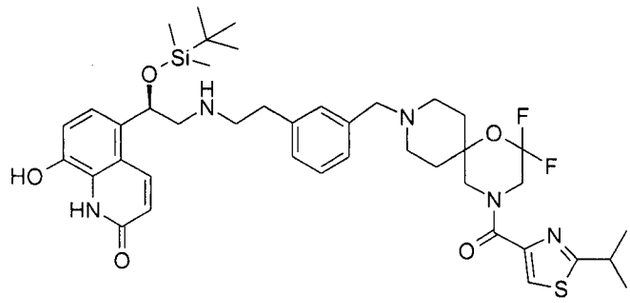
c) (2,2-Difluoro-9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,21 g) a una mezcla de trifluoroacetato de (2,2-difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 44, etapa b) (0,40 g) y trietilamina (0,37 mL) en acetonitrilo (15 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,40 g.

m/z 480 $(M+H)^+$ (APCI)

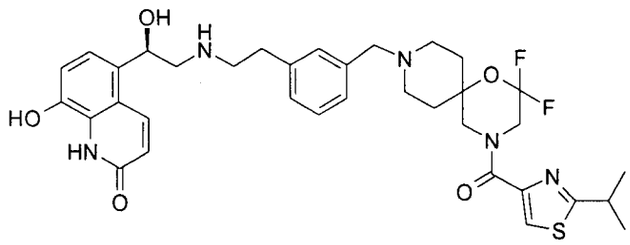
d) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-((2,2-difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se trató una solución de (2,2-difluoro-9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 44, etapa c) (0,38 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (0,061 mL) seguido de Periodinano de Dess-Martin (0,437 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,045 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,345 g) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,252 g) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 10% en diclorometano con amoníaco "880" acuoso al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,32 g.

m/z 796 $(M+H)^+$ (APCI)

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(3-((2,2-difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



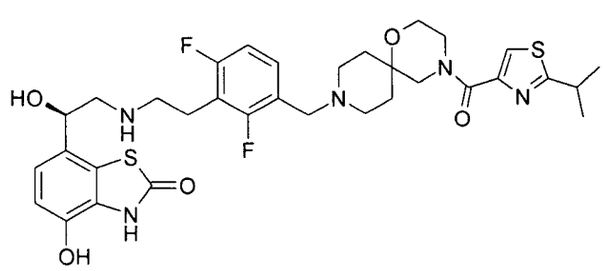
Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,082 mL) en metanol (2 mL) a una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-((2,2-difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 44, etapa d) (0,32 g) en THF (8 mL) y se dejó reposar la mezcla de reacción a 20°C durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,21 g.

m/z 682 $(M+H)^+$ (APCI)

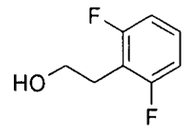
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,18 - 8,11 (m, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,31 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,40 - 2,98 (m, 11H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,36 (d, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 45

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2,6-difluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



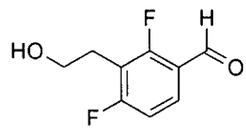
a) 2-(2,6-Difluorofenil)etanol



Se añadió una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 26 mL) prudentemente a una solución de ácido 2-(2,6-difluorofenil)acético (3 g) en THF (50 mL) a 0°C. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se enfrió la reacción en un baño helado y se desactivó prudentemente con metanol (10 mL). Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo 9:1 a 4:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 2,2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 3,85 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,7 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

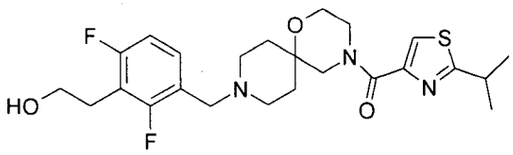
b) 2,4-Difluoro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído



Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5 mL) a una solución de butillitio (1,6M en hexanos, 19 mL) en THF (25 mL) a -70°C. Se añadió una solución de 2-(2,6-difluorofenil)etanol (ejemplo 45, etapa a) (1,6 g) en THF (25 mL) por goteo y se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Se añadió entonces DMF (3,9 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h a -70°C. Se calentó entonces la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 70 h. Se desactivó la reacción con una solución de HCl (2M, 50 mL), se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:éter 4:1 a 2:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron. Se disolvió el aceite resultante en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución de HCl (2M, 30 mL), salmuera (30 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 1,1 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,28 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

c) (9-(2,4-Difluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

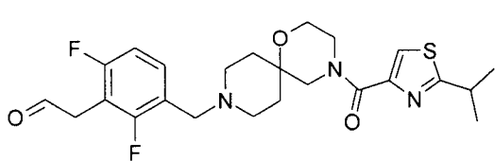


Se añadió 2,4-difluoro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 45, etapa b) (0,35 g) a una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,67 g) y ácido acético (0,09 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (1 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h y después se desactivó por porciones la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,335 g) durante 5 min. Se agitó la mezcla resultante durante la noche, se diluyó con acetonitrilo (20 mL) y se aplicó a un cartucho SCX (10 g Varian, preempapado con acetonitrilo, (50 mL)). Se lavó el cartucho con acetonitrilo (50 mL) y se eluyó con amoníaco "880" acuoso al 10% en una solución de acetonitrilo (50 mL). Se evaporó el eluyente, se mezcló a temperatura de ebullición constante con tolueno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 77,5:17,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,74 g.

m/z 480 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 8,00 (s, 1H), 7,32 - 7,16 (m, 1H), 7,00 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,78 - 3,38 (m, 11H), 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 - 2,26 (m, 4H), 1,76 - 1,40 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

d) 2-(2,6-Difluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído

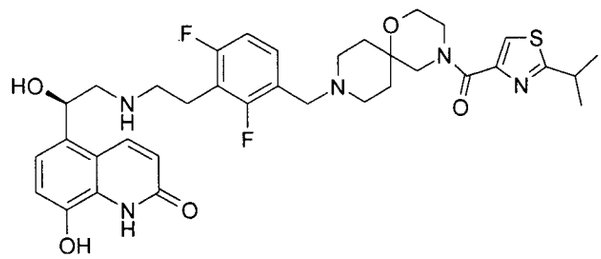


Se añadió TFA (0,11 mL) a una solución de (9-(2,4-difluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 45, etapa c) (0,7 g) en DCM (5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió entonces periodinano de

(s, 2H), 3,75 - 3,61 (m, 6H), 3,34 - 3,02 (m, 11H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 46

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2,6-difluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



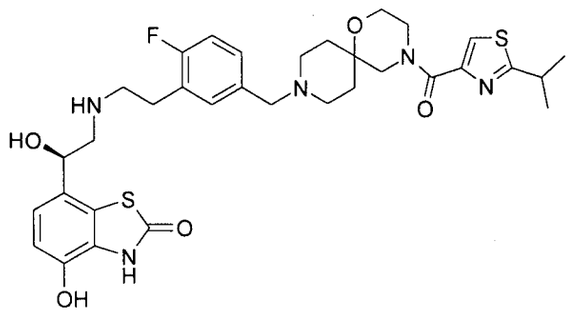
Se añadió una solución de 2-(2,6-difluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 45, etapa d) (0,29 g) en metanol (3 mL) a una mezcla de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,20 g) y ácido acético (0,034 mL) en metanol (3 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se enfrió a 0°C. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,057 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 89:10:1 . Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron. Se disolvió el residuo en THF (3 mL), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,29 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y trituraron con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,23 g.

m/z 682 $(M+H)^+$ (APCI)

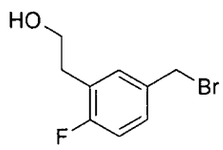
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,19 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,75 - 3,59 (m, 6H), 3,34 - 3,03 (m, 11H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 47

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



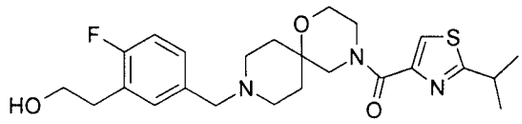
a) 2-(5-(Bromometil)-2-fluorofenil)etanol



Se añadió diperóxido de benzoílo (0,14 g) a una solución de NBS (1,53 g) y ácido 2-(2-fluoro-5-metilfenil)acético (1,45 g) en DCM (50 mL) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 12 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el sólido blanco entre acetato de etilo (100 mL) y una solución de cloruro de sodio al 10% (50 mL). Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con una solución de cloruro de sodio al 10% (50 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. Se redisolvió el sólido blanco obtenido en tetrahidrofurano (25 mL) y se enfrió en un baño helado. Se añadió una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 13 mL) prudentemente y se calentó entonces la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se enfrió la reacción en un baño helado y se desactivó prudentemente con metanol. Una vez que cesó el burbujeo, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo:isohexano 9:1 a 4:1 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 1,35 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

b) (9-(4-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

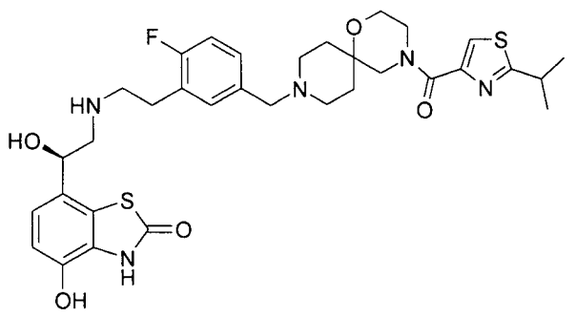


Se añadió 2-(5-(bromometil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 47, etapa a) (0,16 g) a una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,3 g) y trietilamina (0,3 mL) en acetonitrilo (10 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche, se diluyó con acetonitrilo (20 mL) y se aplicó a un cartucho SCX (10 g Varian, preempapado con acetonitrilo (50 mL)). Se lavó el cartucho con acetonitrilo (50 mL) y se eluyó con amoníaco "880" acuoso al 10% en una solución de acetonitrilo (50 mL). Se evaporó el eluyente, se mezcló a temperatura de ebullición constante con tolueno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 77,5:17,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 . Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,22 g.

m/z 462 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,52 (m, 8H), 3,43 - 3,23 (m, 3H), 2,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 - 2,23 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,033 mL) a una solución de (9-(4-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 47, etapa b) (0,2 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,28 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (1 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL) y acetato de etilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (5 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL), y se añadió entonces ácido acético (0,025 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,17 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,04 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,14 g.

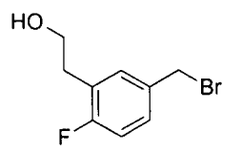
m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,25 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,80 - 3,58 (m, 6H), 3,34 - 2,95 (m, 11H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,87 - 1,64 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 47A

(R)-7-(2-(2-Fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

a) 2-(5-(Bromometil)-2-fluorofenil)etanol

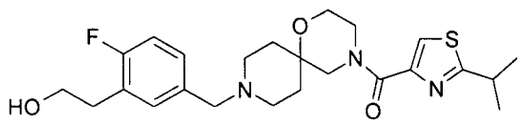


Se añadió diperóxido de benzoílo (1 g) a una solución de NBS (10,6 g) y ácido 2-(2-fluoro-5-metilfenil)acético (10 g) en DCM (250 mL) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 12 h.

Se evaporó el disolvente y se repartió el sólido blanco entre acetato de etilo (250 mL) y una solución de cloruro de sodio al 10% (500 mL). Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con una solución de cloruro de sodio al 10% (500 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. Se redisolvió el sólido blanco obtenido en tetrahidrofurano (150 mL) y se enfrió en un baño helado. Se añadió prudentemente una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 89 mL) y se calentó entonces la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción en un baño helado y se desactivó prudentemente con metanol. Una vez que cesó el burbujeo, se evaporó el disolvente y se trituró el residuo con una mezcla 4:1 de *iso*-hexanos y éter. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:isohexano 9:1 a 4:1 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 6,5 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

b) (9-(4-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió 2-(5-(bromometil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 47A, etapa a) (5,2 g) a una suspensión de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (9,4 g) y carbonato de potasio (6,8 g) en etanol (75 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche y se filtró. Se lavó la torta de filtrado con etanol (50 mL) y se evaporaron el filtrado combinado y los lavados. Se dividió el residuo entre agua (100 mL) y acetato de etilo (250 mL). Se separaron las capas y se lavó la orgánica con salmuera (100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó . Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 7,9 g.

m/z 462 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,52 (m, 8H), 3,43 - 3,23 (m, 3H), 2,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 - 2,23 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

c) (R)-7-(2-(2-Fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (1,32 mL) a una solución de (9-(4-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 47A, etapa b) (7,9 g) en DCM (200 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (12,3 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (100 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (100 mL) y acetato de etilo (500 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (100mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se acidificaron con ácido acético (2 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (140 mL) y se añadió entonces hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (4,5 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (1,6 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío *y* se repartió entre THF (100mL) y una mezcla de salmuera y una solución de bicarbonato de sodio saturada (10:1, 100mL). Se separaron las capas y se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con acetonitrilo. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol: amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 4,1 g
m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,25 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,80 - 3,58 (m, 6H), 3,34 - 2,95 (m, 11H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,87 - 1,64 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 47B

Sal del ácido di(1S)-(+)-10-canforsulfónico de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

Se añadió ácido 1S-(+)-canforsulfónico (41mg) a una solución de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (ejemplo 47A) (59mg) en etanol (5mL) y se evaporó la solución limpia resultante a sequedad para dar la sal del ácido dicanforsulfónico de (R)-

7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona como un sólido blanco amorfo. Rendimiento 0,1g

Se añadió *iso*-propanol (1mL) a una sal del ácido dicanforsulfónico de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (20 mg) y se agitó la solución limpia resultante durante 2 días. Se formó un sólido blanco y se agitó la suspensión durante otros 5 días. Se aisló el sólido mediante filtración centrífuga y se secó a alto vacío para dar la sal del ácido dicanforsulfónico de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona como un sólido blanco cristalino. Rendimiento 5mg.

Se calentó una mezcla de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (4,3 g, 6,42 mmol) (ejemplo 47A), ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (2,98 g, 12,84 mmol) e *iso*-propanol (300 mL) a 50°C hasta que se formó una solución limpia, se sembró, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. Se aisló el sólido por filtración, se lavó con *iso*-propanol (100mL), éter (2x200mL) y se succionó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino. Rendimiento 5,1g

El exceso enantiomérico del compuesto del título es superior al del compuesto obtenido en el ejemplo 47A. (ejemplo 47A = e.e. 86%, compuesto del título > e.e. 96%).

Procedimiento quiral analítico: Chiralcel OJ-H 4,6x250 mm, isohexano:etanol 80:20 + etilendiamina al 0,1%, 1 ml/min, 35C, 225 +-10 nm durante 30 min.

Tiempo de retención para el enantiómero R = 15,91 min.

Tiempo de retención para el enantiómero S = 22,85 min.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 11,42 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,27 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,74 - 3,59 (m, 6H), 3,35 - 3,02 (m, 9H), 2,93 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 2,44 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 2H), 2,22 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,68 (m, 6H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,32 - 1,20 (m, 4H), 1,06 (s, 6H), 0,76 (s, 6H) dos protones intercambiables no observados.

Se presenta un patrón de XRPD de una modificación A de una sal de ácido di(1S)-(+)-10-canforsulfónico en la Figura 1.

Algunos picos característicos de la modificción A;

Pos. [°2Th.]	espaciamiento d [Å]
4,9	18,1
9,8	9,1
12,5	7,1
16,1	5,5
17,3	5,1

Ejemplo 47C

Fumarato de (R)-7-(2-(2-Fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona -Modificación A

Se agitó una solución de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (13 mg) (ejemplo 47D, etapa a) y ácido fumárico (2 mg) en metanol (0,75 mL) a temperatura ambiente durante 7 días. Se aisló el sólido blanco resultante formado por filtración y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento de 5 mg.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

Se presenta un patrón de XRPD de una sal de fumarato, modificación A, en la Figura 2.

Algunos picos característicos para la sal de fumarato modificación A

Pos. [°2Th.]	espaciamiento d [Å]
6,1	14,4
8,9	9,9
13,8	6,4
21,5	4,1
23,5	3,8

Ejemplo 47D

Mono fumarato de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona, modificación B

a) (R)-7-(2-(2-Fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

Se repartió la sal del ácido di(1S)-(+)-10-canforsulfónico de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (Ejemplo 47B) (4,1g) entre 2-metil-THF recién destilado (100 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (100 mL). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con una solución de bicarbonato de sodio saturada (100 mL), salmuera (100mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se trituró el sólido vítreo resultante tres veces con éter para dar el subcompuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 2,6g.

b) Mono fumarato de (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona, modificación B

Se disolvió (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (2,4 g) en etanol (240 mL) a 50 °C. Se añadió ácido fumárico (0,416g) y se calentó la mezcla a reflujo hasta que se formó una solución limpia. La solución resultante se dejó enfriar a 60°C y se sembró con la forma A (ejemplo 47C) (50 mg). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 50°C y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3h. Se aisló el sólido blanco resultante por filtración, se lavó con etanol (50 mL), éter (2x200 mL) y se succionó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 2,3g.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,89 (s, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 9,9, 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 6H), 3,41 (s, 2H), 3,30 (septeto, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,90 - 2,71 (m, 6H), 2,42 - 2,26 (m, 4H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 1,35 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 6H) + 6 intercambiables no observados

Se presenta un patrón de XRPD de sal de fumarato modificación B en la Figura 3.

Algunos picos característicos para la sal de fumarato modificación B

Pos. [°2Th.]	espaciamiento d [Å]
14,3	6,2
16,3	5,4
18,0	4,9
19,6	4,5
23,0	3,9
26,1	3,4

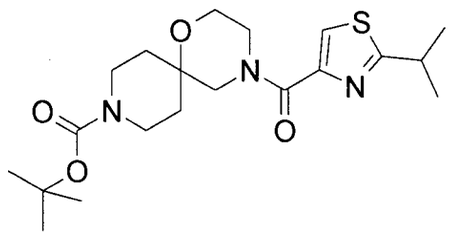
XRPD – PANalytical CubiX PRO

Se recogieron los datos de la XRPD con una máquina PANalytical CubiX PRO en una configuración θ - 2θ en un rango de barrido 2° a 40° 2θ con 100-segunda exposición con un incremento de 0,02°. Se generaron los rayos X con un tubo de foco largo y fino operado a 45kV y 40mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre fue de 1,5418 Å . Se recogieron los datos en portaobjetos sin ruidos de fondo en los que se colocaron ~ 2mg del compuesto. El portaobjetos estaba hecho con un único cristal de silicona que se había cortado en un plano no refractario y después se pulió con un acabado ópticamente plano. La incidencia de los rayos X en la superficie se vio negada por extinción de Bragg.

Ejemplo 47E

(R)-7-(2-(2-Fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

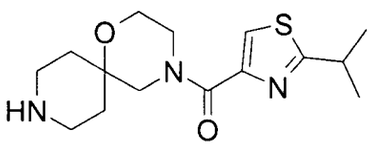
a) 4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo



Se suspendió una mezcla de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (reactivo limitante) y ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (1,1 equivalentes molares) en 2-MeTHF (10 volúmenes) y se enfrió a 10-15 °C. Se añadió trietilamina (7,2 equivalentes equimolares) en porciones a 10-15 °C. Se enfrió la suspensión espesa a 5-10 °C y se añadió T3P (1,3 equivalentes molares de una solución 1,57M en THF) por goteo a 5-10 °C durante 0,5h. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente (35min) y se agitó durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla con agua (10 volúmenes, exotermo de 5°C) y se agitó vigorosamente la mezcla; se separó la fase acuosa (pH10) y se extrajo con 2-MeTHF (2x2 volúmenes). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2 volúmenes) y agua (2x2 volúmenes). Se evaporó la fase orgánica y se mezcló a temperatura de ebullición constante con MeCN (2x2 volúmenes) para dar una goma marrón, que se secó a 35°C al vacío durante 24 h. Rendimiento: 89% del teórico.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 1H), 3,76 - 3,44 (m, 8H), 3,37 - 3,25 (m, 3H), 3,16 - 3,00 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 6H)

b) (2-Isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona, sal de trifluoroacetato

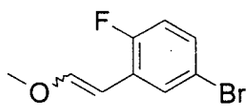


A una solución de 4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo (reactivo limitante) (etapa a) en DCM (5 volúmenes) se añadió ácido trifluoroacético (13,4 equivalentes molares) en porciones a 10-15 °C. Se dejó calentar la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en dietil éter (10 volúmenes). Se enfrió una solución en hielo y se raspó para dar la precipitación; se

agitó la suspensión y se agitó a 0°-10°C durante 0,5 h y se filtró hasta enfriamiento. Se lavó la torta con dietil éter (5 volúmenes) y se secó al vacío a 35°C para dar un polvo de color beige. Rendimiento: 91% del valor teórico.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,70 - 8,37 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 3,82 - 3,52 (m, 6H), 3,42 - 3,25 (m, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 2,90 (m, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H)

c) 4-Bromo-1-fluoro-2-(2-metoxivinil)benceno (mezcla de isómeros cis y trans)

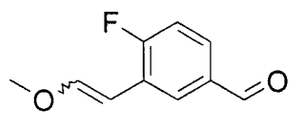


Se añadió terc-butóxido de potasio (1,2 molar equivalentes) por porciones, durante 30 minutos, a una suspensión agitada de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,3 equivalentes molares) en THF (2,5 volúmenes) a -3°C (+ o - 2°C). Se desarrolló un color rojo fuerte. La temperatura escaló a 18°C durante 0,5 horas y se agitó la reacción durante 1,5 horas adicionales. Se añadió entonces 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (reactivo limitante) como una solución en THF (5 volúmenes) durante 90 minutos, de modo que la temperatura de la reacción no excediera de 24°C. Se agitó entonces la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (10 volúmenes) y se extrajo con t-BME (2x 2,5 volúmenes). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (3x 2 volúmenes), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron al vacío. Se extrajo un residuo oleoso con iso-hexano (8x 0,5 volúmenes). Se filtraron los extractos de iso-hexano combinados, entonces se lavaron con ácido acético glacial (2 volúmenes) y ácido acético glacial al 50% en agua (2 volúmenes). Después de secado (Na_2SO_4) y filtrado, se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio para dar un aceite naranja claro. El rendimiento fue el 90% del valor teórico.

Isómero cis: ^{1}H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,13 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H)

Isómero trans: ^{1}H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,44 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,79 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H)

d) 4-Fluoro-3-(2-metoxivinil)benzaldehído



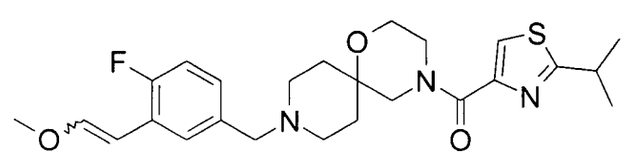
Se disolvió 4-bromo-1-fluoro-2-(2-metoxivinil)benceno (reactivo limitante) (etapa c) terc-butilo en 2-metiltetrahidrofurano (5 volúmenes) y se enfrió una solución a -10°C. Se añadió cloruro de iso-propilmagnesio (0,37 equivalentes molares de una solución 2M en THF) por goteo, se mantuvo la temperatura a -7°C (+ o - 2°C), durante alrededor de 30 minutos, seguido de Butillitio (0,74 equivalentes molares de una solución 1,5M en hexano), se controló la temperatura a -6°C (+ o - 2 °C), durante alrededor de 1 hora. Se agitó durante 45 minutos y se añadió a una solución de 4-formilmorfolina (2 equivalentes molares) en 2-metiltetrahidrofurano (7 volúmenes) a -5°C. Esta adición tomó alrededor de 90 minutos. Se agitó entonces la reacción durante 1 hora, período durante el cual la temperatura interna aumentó a 5°C. Se vertió la mezcla de reacción en una solución cloruro de amonio ac. saturado (10 volúmenes) y se extrajo con t-BME (2x 3 volúmenes). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de amonio ac. sat. (hasta que el pH del lavado fue aproximadamente 6) (2x 3 volúmenes), agua (5 volúmenes), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para dar un aceite anaranjado móvil.

Se cromatografió el aceite en sílice utilizando acetato de etilo al 5% en iso-hexano como eluyente. El rendimiento fue del 80% del valor teórico.

Isómero *trans*: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 9,93 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,25 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H)

Isómero *cis*: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 9,95 (s, 1H), 8,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,12 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)

e) (9-(4-Fluoro-3-(2-metoxivinil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



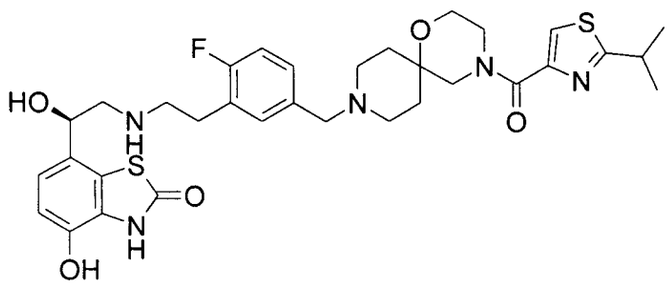
A una suspensión de trifluoroacetato de 4-fluoro-3-(2-metoxivinil)benzaldehído (reactivo limitante) (etapa d) y trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-

il)metanona (1,05 equivalentes molares) (etapa b) en 2-metiltetrahidrofurano (25 volúmenes) se añadió trietilamina (1,73 equivalentes molares) en una porción (exotermo de 4°C). Se agitó la mezcla durante 0,5h; se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 equivalentes molares) en una porción (no exotermo) y se agitó la solución resultante durante 16h.

Se añadió $NaHCO_3$ ac. saturado (25 volúmenes) y se agitó la mezcla vigorosamente. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa (pH8) con 2-MeTHF (100mL); se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2x50mL) y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para dar un aceite negro. Rendimiento: 78% del valor teórico.

^{1}H NMR (300 MHz, D6-DMSO) mezcla de isómeros cis y trans: δ 7,97 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 0,5H), 7,34 - 7,20 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,41 (d, J = 7,1 Hz, 0,5H), 5,82 (d, J = 12,9 Hz, 0,5H), 5,32 (d, J = 6,9 Hz, 0,5H), 3,77 (s, 0,5H), 3,66 (s, 2,5H), 3,42 - 3,19 (m, 7H), 2,41 - 2,26 (m, 4H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,59 - 1,45 (m, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H)

f) (R)-7-(2-(2-Fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (9-(4-fluoro-3-(2-metoxivinil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (reactivo limitante) (etapa e) en THF (5 volúmenes) con agua (2,5 volúmenes) seguido de ácido clorhídrico conc. (6 equivalentes molares). Se calentó una solución a 55-60 °C durante 1,5h; se enfrió una solución a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2,5 volúmenes). Se eliminó el THF por evaporación y se añadió el residuo acuoso a una mezcla agitada de bicarbonato de sodio (7 equivalentes molares), agua (5 volúmenes) y DCM (10 volúmenes). Se separó el extracto orgánico y se extrajo la fase acuosa (pH8) con DCM (5 volúmenes). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución $NaHCO_3$ ac. saturado (5 volúmenes), agua (2x5 volúmenes), se secaron (sulfato de sodio) y se filtraron. Se diluyó el filtrado con MeOH (10 volúmenes) y se evaporó DCM a 35°C/405 mbares. Se trató una solución de metanol de aldehído con ácido acético (2 equivalentes molares) y se lo añadió a hidrocloruro de

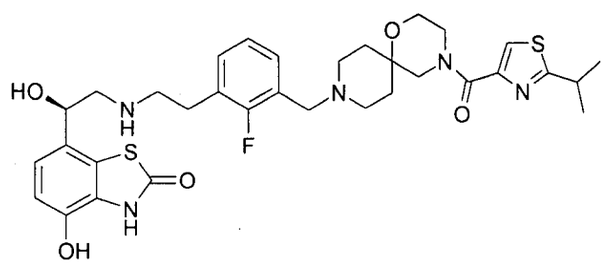
(R)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (1 equivalente molar) en una porción; se enfrió la mezcla a 0-5°C y se agitó durante 5 min para dar una solución. A esto se añadió cianoborohidruro de sodio (1,5 equivalentes molares) en una porción y se agitó la mezcla a 5°C durante 0,5h y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Se evaporó el disolvente y se dividió el residuo entre 2-MeTHF (10 volúmenes) y una solución de NaHCO3 sat. (5 volúmenes); se lavaron los orgánicos con una solución de salmuera al 20% (5 volúmenes), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. Se produjo una espuma amarilla que se suspendió en acetato de etilo (13 volúmenes) y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó al vacío. Se produjo un sólido amarillo claro que se purificó en sílice (20 veces en peso de la mezcla de reacción bruta), eluyente DCM/MeOH al 10-15%/amoníaco 1-1,5%.
Rendimiento: 29% del valor teórico.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

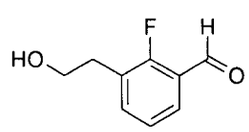
^{1}H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,23 - 7,02 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (q, J = 4,1 Hz, 1H), 3,75 - 3,24 (br m, 10H), 2,80 - 2,59 (m, 6H), 2,41 - 2,11 (m, 7H), 1,76 - 1,41 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H)

Ejemplo 48

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

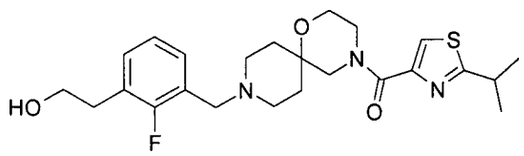


a) 2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído



Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (10,8 mL) a una solución de butillitio (1,6M en hexanos, 40,1 mL) en THF (40 mL) a -70°C. Se añadió una solución de 2-(2-fluorofenil)etanol (3 g) en THF (40 mL) por goteo y se agitó la mezcla resultante durante 6 h a -70°C. Se añadió entonces DMF (8,29 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h a -70°C. Se calentó entonces la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 70 h. Se desactivó la reacción con una solución de HCl (2M, 50 mL), se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con una solución de HCl (2M, 50 mL), salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo 4:1 a 2:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 1,2 g.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,37 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,54 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 2,99 (td, J = 6,5, 1,2 Hz, 2H), 1,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

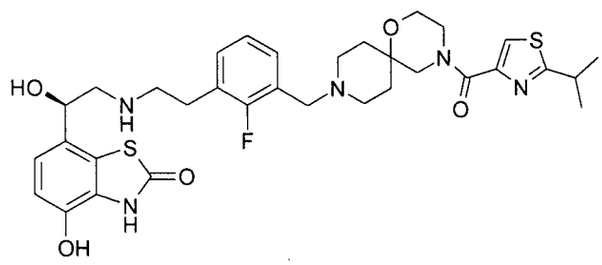
b) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió 2-fluoro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 48, etapa a) (0,19 g) a una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,32 g) y ácido acético (0,043 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (5 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,24 g) por porciones durante 5 min. Se agitó la mezcla resultante durante la noche, se diluyó con acetonitrilo (20 mL) y se aplicó a un cartucho SCX (10 g Varian, preempapado con acetonitrilo (50 mL)). Se lavó el cartucho con acetonitrilo (50 mL) y se eluyó con amoníaco "880" acuoso al 10% en una solución de acetonitrilo (50 mL). Se evaporó el eluyente, se mezcló a temperatura de ebullición constante con tolueno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 77,5:17,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,33 g.
m/z 462 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,56 (m, 9H), 3,48 (s, 2H), 2,75 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,46 - 2,26 (m, 4H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

c) Ditrifluorocetato (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



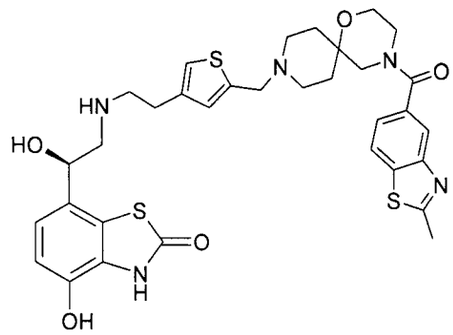
Se añadió TFA (0,044 mL) a una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 48, etapa b) (0,3 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,37 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (2 mL), se añadió entonces ácido acético (0,033 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,28 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,054 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,14 g.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

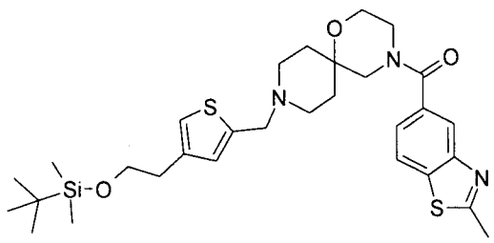
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,77 - 3,60 (m, 6H), 3,36 - 3,04 (m, 11H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 49

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



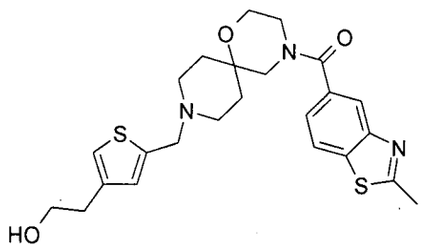
a) (9-((4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)metanona



Se añadió HATU (0,333 g) a una solución agitada de ácido 2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxílico (0,17 g), 9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano (ejemplo 43, etapa b) (0,3 g) y trietilamina (0,407 mL) en DMF (3 mL). Después de 1 h, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano:trietilamina 2:8:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento de 0,36 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,77 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 - 2,31 (m, 4H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

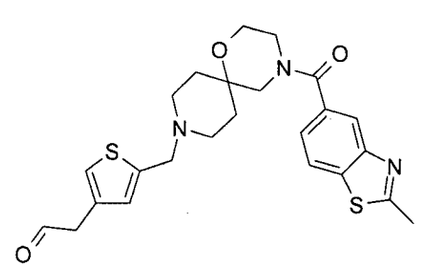
b) (9-((4-(2-Hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)metanona



Se añadió TBAF (solución 1M en THF, 1,5 mL) a una solución agitada de (9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metilobenzo[d]tiazol-5-il)metanona (ejemplo 49, etapa a) (0,36 g) en THF (2 mL). Después de 1 h, se evaporó la reacción en una goma. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 20:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 6H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,71 - 2,62 (m, 2H), 2,47 - 2,29 (m, 4H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 2H).

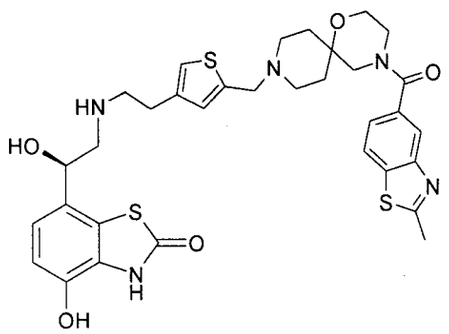
c) 2-(5-((4-(2-Metilbenzo[d]tiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,27 g) a una solución agitada de (9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)metanona (ejemplo 49, etapa b) (0,20 g) y ácido trifluoroacético (0,033 mL) en DCM (5 mL). Después de 40 min, se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se añadió ácido acético (0,08 mL), entonces se secó una solución con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Rendimiento 0,2 g. Utilizado directamente en la etapa siguiente.

m/z 470 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



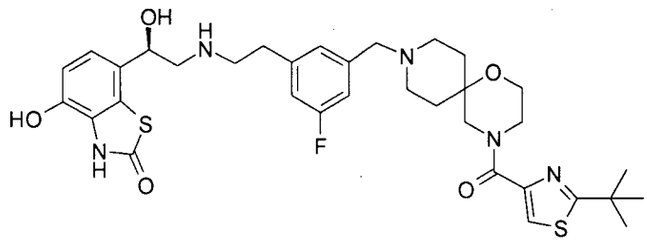
Se añadió ácido acético (0,037 mL) a una solución agitada de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,168 g) y 2-(5-((4-(2-metilobenzo[d]tiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído (ejemplo 49, etapa c) (0,200 g) en MeOH (8 mL). Después de 1 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,107 g). Después de 3 h, se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que tenían el producto puro y se evaporaron a sequedad. La trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,15 g.

m/z 680 $(M+H)^+$ (APCI)

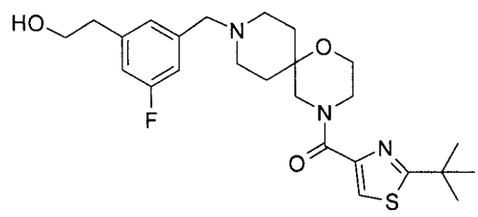
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,29 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,58 - 3,33 (m, 4H), 3,29 - 2,90 (m, 10H), 2,81 (s, 3H), 2,16 - 2,00 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 2H). 4 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 50

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-*terc*-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



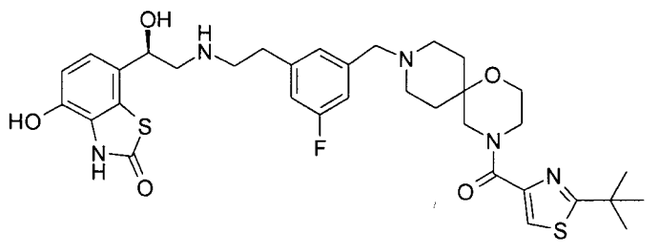
a) (2-*terc*-Butiltiazol-4-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 41, etapa d) (0,21 g) en metanol (3 mL) a amoníaco (solución acuosa al 35%, 15 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 1 hora. Se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante tres veces con acetonitrilo. Se disolvió el residuo en DMF (7 mL) y se trató con ácido 2-*terc*-butiltiazol-4-carboxílico (0,096 g) seguido de trietilamina (0,290 mL) y después con HATU (0,257 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,22 g.

m/z 476 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-*terc*-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



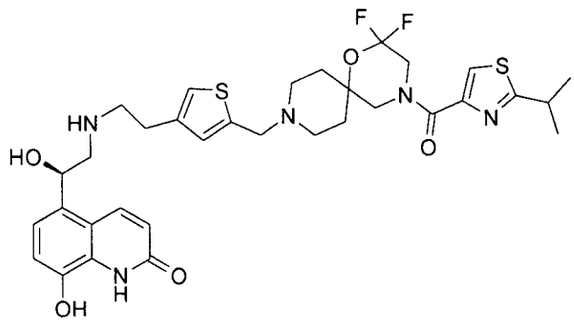
Se trató una solución de (2-*terc*-butiltiazol-4-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 50, etapa a) (0,22 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (0,036 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,255 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,026 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,182 g) y ácido acético (0,026 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,058 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,135 g.

m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)

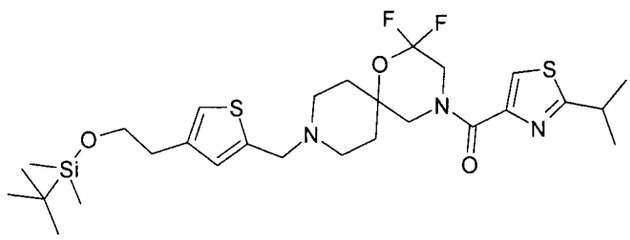
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,95 (s, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,26 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 8H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 51

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2-(5-((2,2-difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



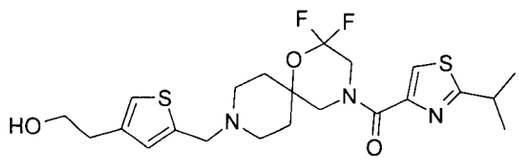
a) (9-((4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-2,2-difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió trifluoroacetato de (2,2-difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 44, etapa b) (0,40 g) a una solución agitada de una mezcla 4:1 de 4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno -2-carbaldehído y 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído (ejemplo 27, etapa b) (0,36 g) y AcOH (0,05 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (5 mL). Después de 5 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,28 g). Después de 16 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo tres veces con agua y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano:trietilamina 20:80:5 separó los dos productos isoméricos y proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,24 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,11 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 2,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,86 (s, 6H), 4 protones en picos de disolvente.

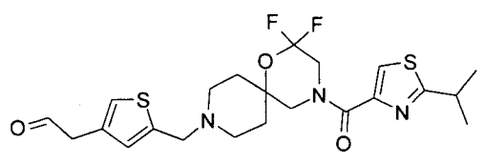
b) (2,2-Difluoro-9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió TBAF (1M en THF, 1,5 mL) a una solución agitada de (9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-2,2-difluoro-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 51, etapa a) (0,30 g) en THF (3 mL). Después de 1 h, se evaporó la reacción al vacío a una goma. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina, 20:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 4,20 - 3,98 (m, 3H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 5H), 2,65 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 6H). 2 protones ocultos con picos de disolventes.

c) 2-(5-((2,2-Difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído

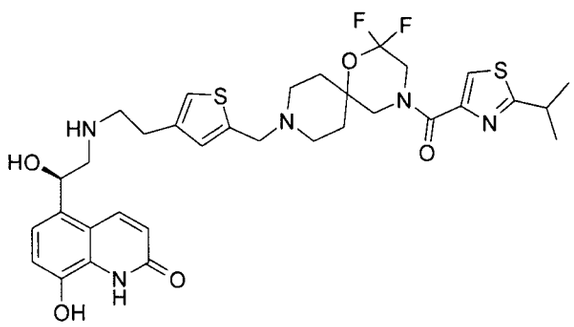


Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,20 g) a una solución agitada de (2,2-difluoro-9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 51, etapa b) (0,15 g) y ácido trifluoroacético (0,031 mL) en DCM (4 mL). Después de 40 min, se trató la mezcla de reacción con una solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se

extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se añadió ácido acético (0,08 mL) y entonces secó el disolvente con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Rendimiento 0,19 g. Utilizado directamente.

m/z 484 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2-(5-((2,2-difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se añadió (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,156 g) a una solución agitada de 2-(5-((2,2-difluoro-4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído (ejemplo 51, etapa c) (0,15 g) y ácido acético (0,027 mL) en metanol (8 mL). Después de 5 minutos, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,078 g). Después de 3 h, se evaporó la mezcla de reacción al vacío a ~3 mL y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Se lavó la solución de acetato de etilo con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se disolvió la goma resultante en THF (2 mL) y se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,064 g). Después de 16 h, se añadió tolueno y se evaporó la solución al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron a sequedad, se mezcló a temperatura de ebullición constante con MeCN y se trituró con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 0,14 g.

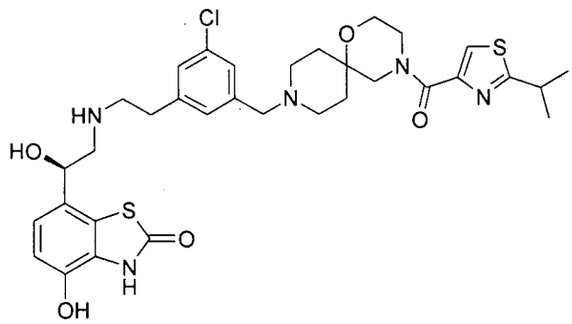
m/z 688 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10,52 - 10,47 (m, 2H), 8,85 - 8,70 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 7,15 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,24 - 6,17 (m, 1H), 5,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,66 - 4,51 (m,

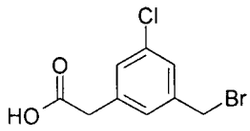
2H), 3,44 - 2,91 (m, 10H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). 6 protones ocultos con picos de disolventes.

Ejemplo 52

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-cloro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



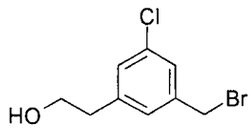
a) Ácido 2-(3-(Bromometil)-5-clorofenil)acético



Se añadió peróxido de benzoílo (0,112 g) a una suspensión de ácido 2-(3-cloro-5-metilfenil) acético (0,752 g) y *N*-bromosuccinimida (0,801 g) en DCM (15 mL) y se calentó la mezcla resultante a 50°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el diclorometano y se disolvió el residuo en acetato de etilo (10 mL). Se calentó la solución a 85°C bajo nitrógeno durante 4 horas y se enfrió. Se lavó la solución tres veces con agua y una vez con salmuera, se secó entonces con sulfato de magnesio anhidro y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con ácido acético:acetato de etilo:isohexano 1:20:79 para dar el compuesto bruto del subtítulo como un sólido amarillo claro. Rendimiento 0,735 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,64 (s, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

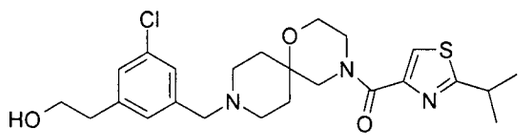
b) 2-(3-(Bromometil)-5-clorofenil)etanol



Se añadió una solución del complejo de sulfuro de borano-metilo (2 M en THF, 2,8 mL) por porciones durante 5 minutos a una solución de ácido 2-(3-(bromometil)-5-clorofenil)acético (ejemplo 52, etapa a) (0,73 g) en THF seco (10 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la solución efervescente resultante durante 1 hora, entonces se enfrió en agua helada y se desactivó mediante la adición por porciones de metanol (3 mL) durante 5 minutos. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante otros 20 minutos y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con acetato de etilo al 25% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo bruto como un sólido blanco. Rendimiento de 0,46 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

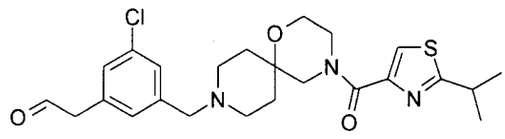
c) (9-(3-Cloro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió trietilamina (0,18 mL) a una suspensión de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,217 g) y 2-(3-(bromometil)-5-clorofenil)etanol (ejemplo 52, etapa b) (0,160 g) en acetonitrilo (5 mL) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó entonces la solución mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con trietilamina:metanol:diclorometano 1:5:94 para dar una goma. Se disolvió la goma en diclorometano y se lavó la solución tres veces con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una espuma amarillo claro. Rendimiento de 0,254 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,90 (s, 1H), 7,21 - 6,92 (m, 3H), 4,31 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,49 (m, 8H), 3,42 (s, 2H), 3,31 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,43 - 2,22 (m, 4H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

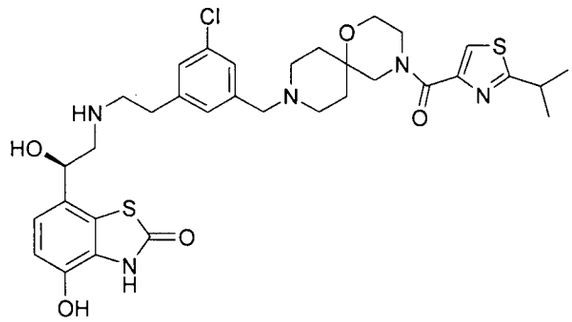
d) 2-(3-Cloro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se enfrió una solución de (9-(3-cloro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 52, etapa c) (0,242 g) en DCM (5 mL) en agua helada, se trató con ácido trifluoroacético (0,059 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,323 g), entonces se eliminó la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la solución con una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 minutos. Se extrajo entonces la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se acidificaron con ácido acético (0,1 mL), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto del subtítulo como una espuma amarilla. Rendimiento 0,297 g.

m/z 476 $(M+H)^+$ (APCI)

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-cloro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,220 g) en metanol (3 mL) con ácido acético (0,047 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió entonces una solución de 2-(3-cloro-5-((4-(2-

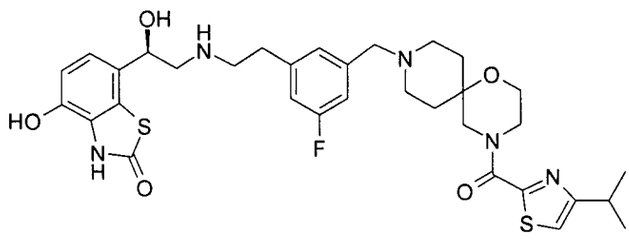
isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 52, etapa d) (0,296 g) en metanol (4 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de enfriamiento en agua helada y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,181 g). Se agitó la mezcla en agua helada durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de enfriamiento en agua helada y se trató con más triacetoxiborohidruro de sodio (0,533 g). Se agitó entonces la mezcla durante la noche, permitiéndole calentarse lentamente a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, se concentró la mezcla al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de metanol (1,5 mL), acetonitrilo (1,5 mL) y agua (1,5 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se coevaporaron a partir de acetonitrilo tres veces para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con dietil éter para dar un sólido, que se eliminó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,092 g.

m/z 686 $(M+H)^+$ (APCI)

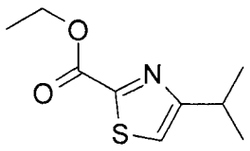
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 7,9, 5,4 Hz, 1H), 4,26 - 4,08 (m, 2H), 3,77 - 3,59 (m, 6H), 3,35 - 3,21 (m, 3H), 3,16 - 2,91 (m, 8H), 2,06 - 1,90 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 53

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



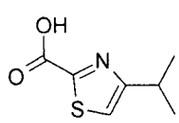
a) 4-Isopropiltiazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (3,72 g) en etanol (15 mL) por goteo durante 15 minutos a una solución en reflujo de 2-amino-2-tioxoacetato de etilo (3 g) en etanol (120 mL). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida a un volumen de 30 mL, se añadió esta solución a hielo/agua (200 mL) y se neutralizó la mezcla mediante la adición por goteo de amoníaco "880" acuoso concentrado. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 20% en isohexano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 2,2 g.

m/z 200 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico



Se trató una solución de 4-isopropiltiazol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 53, etapa a) (2,2 g) en una mezcla de metanol (10 mL) y THF (20 mL) con una solución de hidróxido de litio (0,264 g) en agua (20 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 24 horas. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se repartió la mezcla acuosa remanente entre acetato de etilo y agua. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 2M y se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el producto bruto con ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,93 g.

m/z 170 $(M-H)^-$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,67 (s, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 1,26 (d, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

c) (9-(3-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(4-isopropiltiazol-2-il)metanona

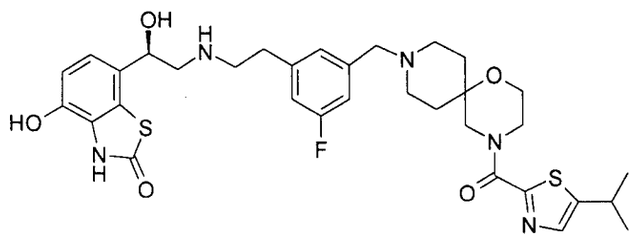
sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron. Se añadió ácido acético (0,029 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,196 g) y ácido acético (0,029 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,063 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,140 g.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

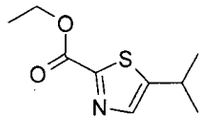
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,19 - 3,82 (m, 4H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,27 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,19 - 2,98 (m, 9H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,1 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 54

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



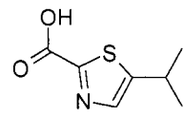
a) 5-Isopropiltiazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió lentamente una solución de bromo (0,162 mL) en una mezcla de DCM (1,2 mL) y dioxano (0,3 mL) por goteo, a una solución enfriada a 0°C de 3-metilbutanal (0,272 g) en una mezcla de DCM (1,6 mL) y dioxano (0,4 mL). Se agitó la mezcla a 5°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se eliminaron los disolventes en un chorro de gas nitrógeno. Se trató el residuo a 0°C por porciones con 2-amino-2-tioxoacetato de etilo (0,42 g). Se calentó la mezcla resultante bajo nitrógeno de 0°C a 70°C durante un período de 15 minutos. Al final de este período, se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 30% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,105 g.

m/z 200 $(M+H)^+$ (APCI)

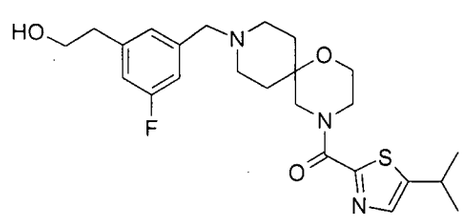
b) Ácido 5-isopropiltiazol-2-carboxílico



Se trató una solución de 5-isopropiltiazol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 54, etapa a) (0,105 g) en metanol (5 mL) con una solución de hidróxido de litio (0,025 g) en agua (3 mL) y se agitó vigorosamente la mezcla resultante a 20°C durante 2 horas. Se evaporó el metanol a presión reducida y se diluyó la solución acuosa residual con salmuera (10 mL). La capa acuosa se lavó con éter, entonces se enfrió en un baño helado, se acidificó mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,048 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,84 (s, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

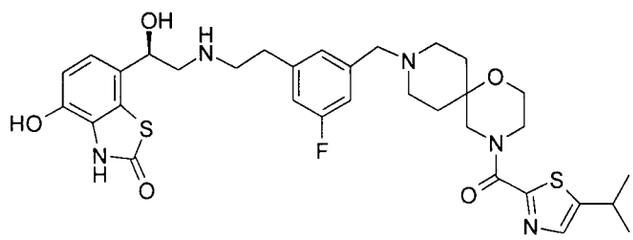
c) (9-(3-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiazol-2-il)metanona



Se añadió una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 41, etapa d) (0,113 g) en metanol (3 mL) a amoníaco (solución acuosa al 35%, 15 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 1 hora. Se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante tres veces con acetonitrilo. Se disolvió el residuo en DMF (7 mL) y se trató con ácido 5-isopropiltiazol-2-carboxílico (ejemplo 54, etapa b) (0,048 g) seguido de trietilamina (0,156 mL) y después HATU (0,139 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 104 mg.

m/z 462 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiazol-2-il)metanona (ejemplo 54, etapa c) (0,104 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (0,017 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,124 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,013 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-

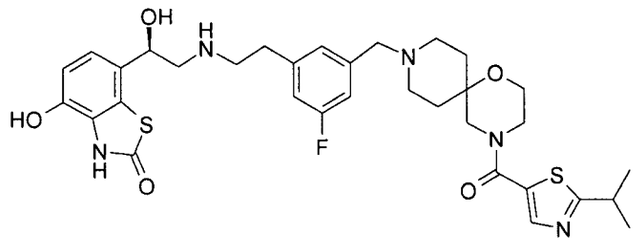
hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,089 g) y ácido acético (0,013 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,028 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento de 0,045 mg.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

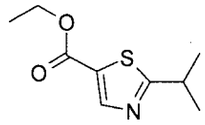
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,67 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,94 - 4,89 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,11 - 3,79 (m, 4H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 9H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 55

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 2-Isopropiltiazol-5-carboxilato de etilo

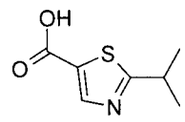


Se calentó una mezcla de 2-metilpropanotioamida (3,3 g) y 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (4,82 g) en acetona (50 mL) a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante

cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 12% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,6 g.

m/z 200 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ácido 2-isopropiltiazol-5-carboxílico

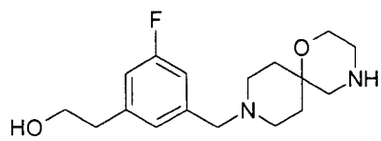


Se trató una solución de etil 2-isopropiltiazol-5-carboxilato (ejemplo 55, etapa a) (0,33 g) en metanol (6 mL) con una solución de hidróxido de litio (0,079 g) en agua (3 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a 20°C. Se evaporó el metanol por filtración a presión reducida y se repartió el residuo entre éter y salmuera. Se acidificó la capa acuosa mediante adición por goteo de ácido clorhídrico diluido y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,185 g.

m/z 172 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 13,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

c) 2-(3-(1-Oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenil)etanol

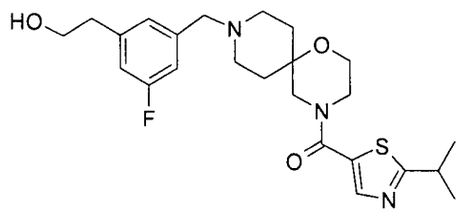


Se añadió una solución de amoníaco "880" (5 mL) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 41, etapa d) (2,2 g) en metanol (25 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 90 min y se evaporó el disolvente. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante tres veces con acetonitrilo y se concentró para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 1,96 g.

m/z 309 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 6,97 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 4H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 4H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

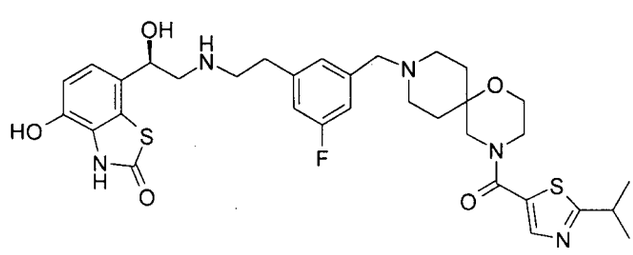
d) (9-(3-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-5-il)metanona



Se trató una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenil)etanol (ejemplo 55, etapa c) (0,153 g) en DMF (7 mL) con trietilamina (0,208 mL) seguido de ácido de 2-isopropiltiazol-5-carboxílico (ejemplo 55, etapa b) (,085 g). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió HATU (0,245 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 20°C. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,130 g.

m/z 462 $(M+H)^+$ (APCI)

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-5-il)metanona (ejemplo 55, etapa d) (0,13 g) en DCM (20 mL) con ácido

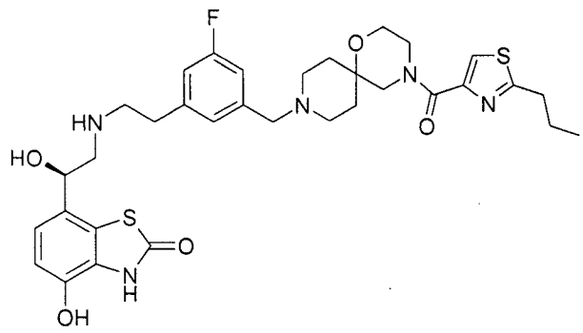
trifluoroacético (0,022 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,155 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,016 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,111 g) y ácido acético (0,016 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,035 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,1 g.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

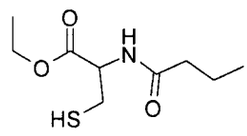
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 3H), 3,22 - 3,00 (m, 8H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 56

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-propiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 2-Butiramido-3-mercaptopropanoato de etilo

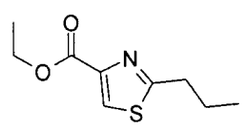


Se añadió trietilamina (4,5 mL) a una suspensión de hidrocloruro de 2-amino-3-mercaptopropanoato de etilo (5 g) en DCM (50 mL). Se enfrió la mezcla resultante en un baño de hielo/sal y se añadió cloruro de butirilo (3,3 mL) por goteo. Se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción con una solución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el sólido blanco resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo 4:1 a 1:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento de 3 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,12 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,22 - 1,14 (m, 3H), 0,90 - 0,81 (m, 3H). No se observó un solo protón intercambiable.

m/z 218 $(M-H)^-$ (APCI)

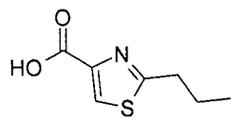
b) 2-Propiltiazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió una solución de HCl (4M en 1,4-dioxano, 20 mL) a una solución de 2-butiramido-3-mercaptopropanoato de etilo (ejemplo 56, etapa a) (3 g) en etanol (20 mL) y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se evaporó el disolvente y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con tolueno. Se redisolvió el residuo en acetonitrilo (50 mL), se añadió dióxido de manganeso (11,9 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se filtró la reacción a través de una almohadilla de Celite. Se lavó la almohadilla de filtro con MeCN (3 x 100 mL). Se evaporaron el filtrado combinado y los lavados y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo 9:1 . Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,24 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

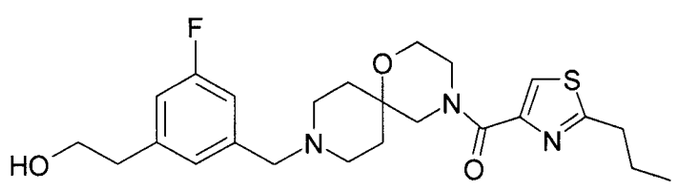
c) Ácido 2-propiltiazol-4-carboxílico



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,2 g) a una solución de 2-propiltiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 56, etapa b) (0,24 g) en una mezcla de THF (4 mL) y agua (1 mL). Se agitó la solución resultante durante la noche a RT. Se acidificó la reacción con una solución acuosa de HCl (2M, 3 mL) y se evaporó. Se dividió el residuo entre salmuera (5 mL) y acetato de etilo (20 mL). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 mL). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,17 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

d) (9-(3-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-propiltiazol-4-il)metanona

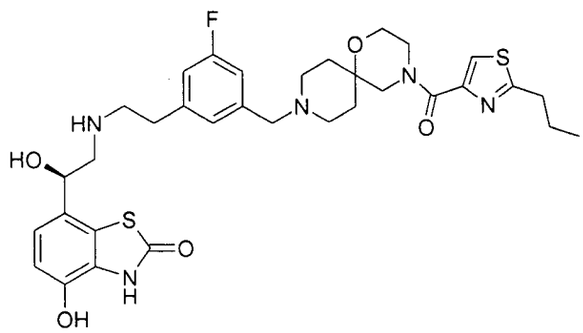


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,25 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenil)etanol (ejemplo 55, etapa c) (0,16 g), ácido 2-propiltiazol-4-carboxílico (ejemplo 56, etapa c) (0,09 g) y trietilamina (0,29 mL) en DMF (7 mL) y la solución amarilla resultante se agitó durante 30 min. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó la mezcla para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,14 g.

m/z 462 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,89 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,31 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 4H), 1,82 - 1,66 (m, 4H), 1,59 - 1,50 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-propiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió TFA (0,023 mL) a (9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-propiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 56, etapa d) (0,14 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,19 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron

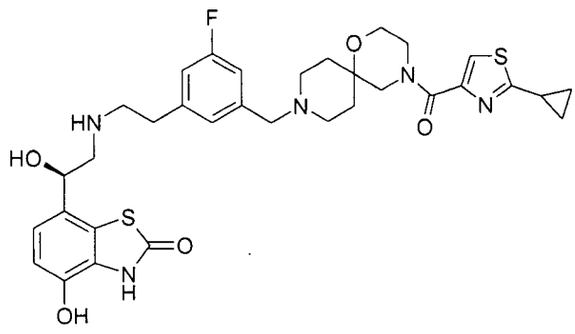
con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), ácido acético (0,017 mL) y se añadió entonces hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,12 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,029 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,077 g.

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

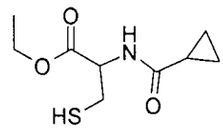
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 6H), 3,27 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,16 - 2,93 (m, 10H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 57

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-ciclopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



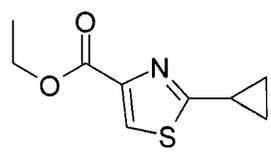
a) 2-(Ciclopropanocarboxamido)-3-mercaptopropanoato de etilo



Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (3,1 mL) a una suspensión de trietilamina (4,68 mL) e hidrocloruro de etil 2-amino-3-mercaptopropanoato (5,2 g) en DCM (200 mL) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción con etanol y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 150 mL), una solución acuosa de HCl (2M, 2 x 150 mL) y salmuera (150 mL), se secó entonces con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó . Se purificó el sólido blanco resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo 4:1 para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 5 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,44 (td, J = 7,5, 5,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 2H), 2,91 - 2,67 (m, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 1H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,71 - 0,66 (m, 4H).

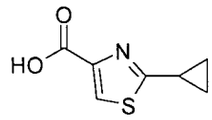
b) 2-Ciclopropiltiazol-4-carboxilato de etilo



Se calentó una solución de 2-(ciclopropanocarboxamido)-3-mercaptopropanoato de etilo (ejemplo 57, etapa a) (5 g) y ácido tósico (0,875 g) en tolueno (100 mL) a reflujo en condiciones de Dean y Stark durante la noche. Se dejó enfriar la reacción y se lavó la solución de tolueno con una solución de hidrogenocarbonato de sodio (3 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. Se redisolvió la goma marrón resultante en acetonitrilo (100 mL). Se añadió dióxido de manganeso (40 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó la almohadilla de filtro con MeCN (3 x 100 mL). Se evaporó el filtrado combinado y los lavados y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de isohexano:acetato de etilo 9:1 a 4:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,15 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 7,94 (s, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 - 1,04 (m, 4H).

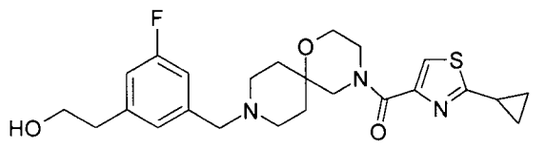
c) Ácido 2-ciclopropiltiazol-4-carboxílico



Se añadió monohidrato del hidróxido de litio (0,13 g) a una solución de 2-ciclopropiltiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 57, etapa b) (0,15 g) en una mezcla de THF (8 mL) y agua (2 mL) y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se acidificó la reacción con HCl acuoso (2M, 3 mL) y se evaporó el disolvente. Se dividió el residuo entre salmuera (20 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 mL). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco. Rendimiento 0,12 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 12,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 1,18 - 1,09 (m, 2H), 1,01 - 0,94 (m, 2H).

d) (2-Ciclopropiltiazol-4-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona

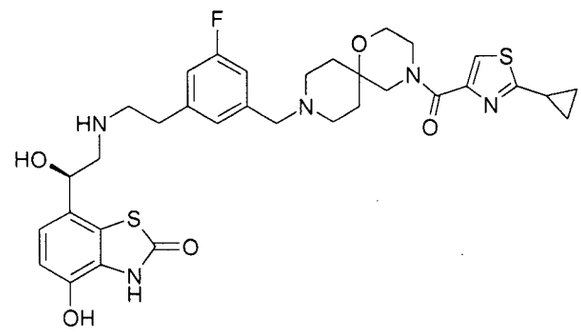


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,34 g) a una solución de ácido 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenil)etanol (ejemplo 55, etapa c) (0,21 g), ácido 2-ciclopropiltiazol-4-carboxílico (ejemplo 57, etapa c) (0,12 g) y trietilamina (0,38 mL) en DMF (7 mL) y se agitó la solución amarilla resultante durante 30 min. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera (100 mL), se lavó la capa orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,15 g.

m/z 460 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,79 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 2,72 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 5H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 2H), 1,01 - 0,94 (m, 2H).

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-ciclopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,025 mL) a (2-ciclopropiltiazol-4-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 57, etapa d) (0,15 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,21 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), ácido acético (0,019 mL) y se añadió entonces hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,13 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,031 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron

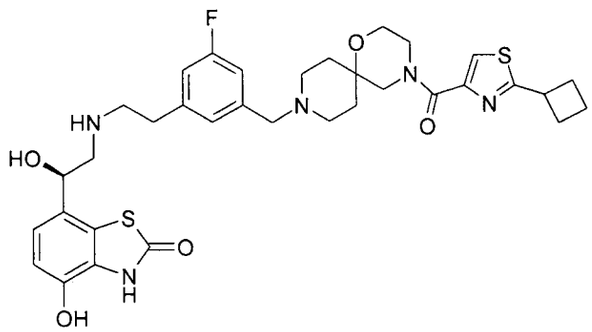
las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,085 g.

m/z 668 $(M+H)^+$ (APCI)

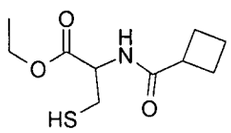
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,81 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,97 - 4,86 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 6H), 3,31 - 2,99 (m, 10H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,19 - 0,90 (m, 4H). Un protón oscurecido mediante por DMSO y seis protones intercambiables no observados.

Ejemplo 58

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-ciclobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



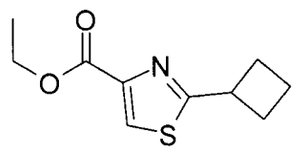
a) 2-(Ciclobutancarboxamido)-3-mercaptopropanoato de etilo



Se añadió trietilamina (15 mL) a una suspensión de ácido ciclobutanocarboxílico (2,57 mL) e hidrocloruro de 2-amino-3-mercaptopropanoato de etilo (5 g) en DMF (40 mL). Se enfrió la mezcla resultante en un baño helado y se añadió una solución de T3P (1,57M en THF, 20,6 mL) por goteo. Se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción con una solución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el sólido blanco resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente

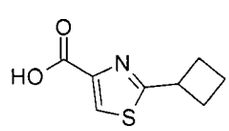
de isohexano:acetato de etilo 4:1 a 1:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 3,20 g.
m/z 230 $(M-H)^-$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 2,89 - 2,68 (m, 2H), 2,21 - 1,70 (m, 7H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H). No se observó un solo protón intercambiable.

b) 2-Ciclobutiltiazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió una solución de HCl (4M en 1,4-dioxano, 3,46 mL) a una solución de 2-(ciclobutanocarboxamido)-3-mercaptopropanoato de etilo (ejemplo 58, etapa a) (3,2 g) en etanol (20 mL) y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se evaporó el disolvente y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con tolueno. Se redisolvió el residuo en acetonitrilo (50 mL), se añadió dióxido de manganeso (12 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se filtró la reacción a través de una almohadilla de Celite que entonces se lavó con MeCN (3 x 100 mL). Se evaporaron el filtrado combinado y los lavados y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo 9:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,48 g.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,06 (s, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,16 - 1,90 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

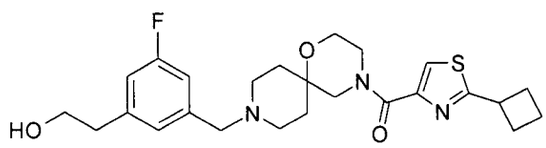
c) Ácido 2-ciclobutiltiazol-4-carboxílico



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,38 g) a una solución de 2-ciclobutiltiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 58, etapa b) (0,48 g) en una mezcla de THF (8 mL) y agua (2 mL). Se agitó la solución resultante durante la noche a RT. Se acidificó la reacción con una solución acuosa de HCl (2M, 5 mL) y se evaporó a sequedad. Se dividió el residuo entre salmuera (5 mL) y acetato

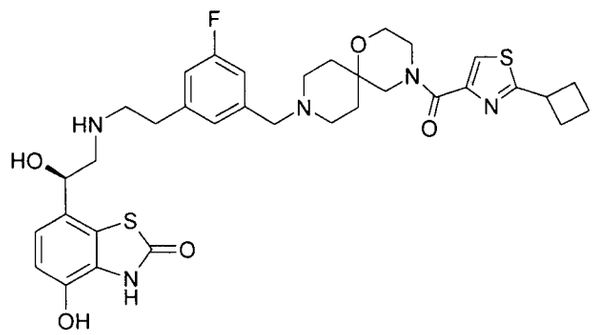
de etilo (20 mL). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 mL). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,38 g. ^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H).

d) (2-Ciclobutiltiazol-4-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,32 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenil)etanol (ejemplo 55, etapa c) (0,2 g), ácido 2-ciclobutiltiazol-4-carboxílico (ejemplo 58, etapa c) (0,12 g) y trietilamina (0,36 mL) en DMF (7 mL) y la solución amarilla resultante se agitó durante 30 min. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera (100 mL) y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,18 g. ^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 3,87 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 2,72 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,26 (m, 8H), 2,11 - 1,91 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H).

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-ciclobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



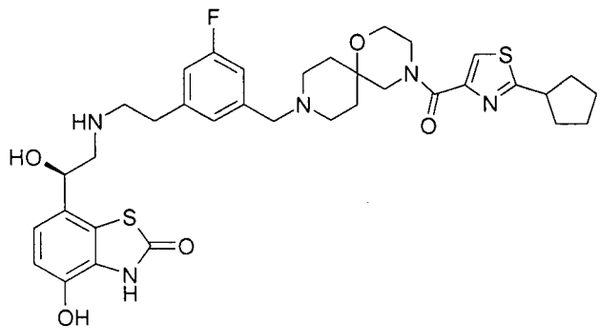
Se añadió TFA (0,026 mL) a una solución de (2-ciclobutiltiazol-4-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 58, etapa d) (0,16 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,22 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL) y se añadió entonces ácido acético (0,019 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,13 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,032 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,12 g.

m/z 682 $(M+H)^+$ (APCI)

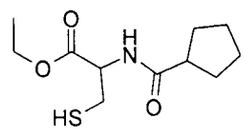
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,26 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 6H), 3,32 - 2,99 (m, 10H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,10 - 1,72 (m, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 59

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-ciclopentilotiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



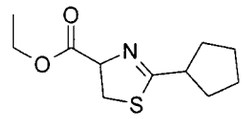
a) 2-(Ciclopentanocarboxamido)-3-mercaptopropanoato de etilo



Se añadió CDI (8,5 g) a una solución de ácido ciclopentanocarboxílico (5,2 mL) en DMF (40 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h y se enfrió en un baño helado. Se añadió hidrocloruro de 2-amino-3-mercaptopropanoato de etilo (8,88 g), seguido de trietilamina (10 mL). Se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción con una solución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo 4:1 a 1:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 7,7 g.

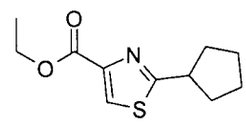
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 2,89 - 2,61 (m, 3H), 1,81 - 1,45 (m, 9H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

b) 2-Ciclopentilo-4,5-dihidrotiazol-4-carboxilato de etilo



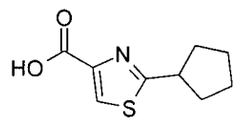
Se añadió monohidrato de ácido tósico (0,78 g) a una solución de 2-(ciclopentanocarboxamido)-3-mercaptopropanoato de etilo (ejemplo 59, etapa a) (5 g) en tolueno (40 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo en condiciones de Dean y Stark durante 6 h. Se dejó enfriar la reacción, entonces se lavó la solución de tolueno con una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y se evaporó el disolvente. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con tolueno. Se purificó el sólido blanco resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo 9:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 3,2 g. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 5,08 - 4,99 (m, 1H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 4H), 1,64 - 1,59 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

c) 2-Ciclopentiltiazol-4-carboxilato de etilo



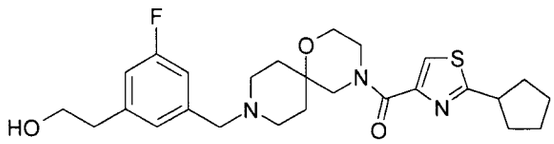
Se añadió dióxido de manganeso (24 g) a una solución de 2-ciclopentil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 59, etapa b) (3,2 g) en acetonitrilo (100 mL) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante la noche. Se dejó enfriar la reacción y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se lavó la almohadilla de filtro con acetonitrilo (2 x 100 mL) y se evaporaron el filtrado combinado y los lavados. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo 9:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se redisolvieron en etanol (20 mL). Se añadió una suspensión de paladio en carbono (5%, 0,66 g) en agua (0,5 mL) y se agitó la solución resultante bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 5 bares durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite que se lavó con etanol (3 x 50 mL). Se evaporaron el filtrado combinado y los lavados para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,9 g. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,04 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 1,89 - 1,67 (m, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

d) Ácido 2-ciclopentilotiazol-4-carboxílico



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,67 g) a una solución de 2-ciclopentilotiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 59, etapa c) (0,9 g) en una mezcla de THF (40 mL) y agua (10 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se acidificó la reacción con una solución acuosa de HCl (2M, 10 mL) y se evaporó el disolvente. Se dividió el residuo entre salmuera (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo claro. Rendimiento 0,77 g. ^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 1,82 - 1,59 (m, 6H).

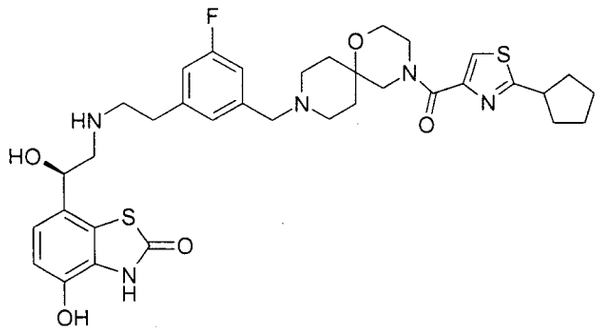
e) (2-Ciclopentilotiazol-4-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,33 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenil)etanol (ejemplo 55, etapa c) (0,21 g), ácido 2-ciclopentiltiazol-4-carboxílico (ejemplo 59, etapa d) (0,13 g) y trietilamina (0,38 mL) en DMF (7 mL) y la solución amarilla resultante se agitó durante 30 min. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera (100 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,19 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,89 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,30 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,86 - 1,64 (m, 8H), 1,60 - 1,49 (m, 2H).

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-ciclopentilotiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



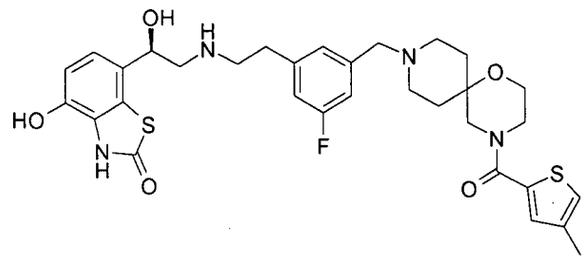
Se añadió ácido trifluoroacético (0,028 mL) a una solución de (2-ciclopentiltiazol-4-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 59, etapa e) (0,18 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió periodinano de Dess-Martin (0,23 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), ácido acético (0,021 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,14 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,034 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1 . Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,7 g.

m/z 696 $(M+H)^+$ (APCI)

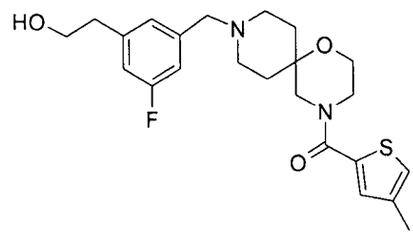
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,92 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,97 - 4,86 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 6H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,27 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,19 - 2,96 (m, 8H), 2,18 - 1,93 (m, 4H), 1,84 - 1,59 (m, 8H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 60

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(4-metiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) (9-(3-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(4-metiltiofen-2-il)metanona

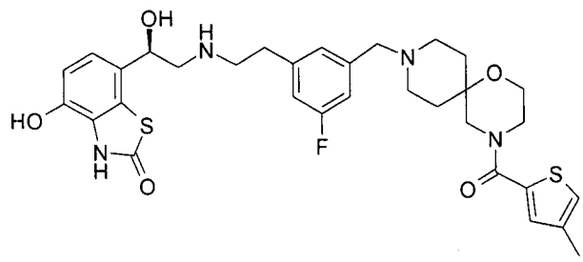


Se añadió una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 41, etapa d) (0,17 g) en metanol (3 mL) a amoníaco (solución acuosa al 35%, 15 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 1 hora. Se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante tres veces con acetonitrilo. Se disolvió el residuo en DMF (6 mL) y se trató con ácido 4-metiltiofeno-2-carboxílico (0,060 g) seguido de trietilamina (0,176 mL) y después HATU (0,208 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como

disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,120 g.

m/z 433 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(4-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



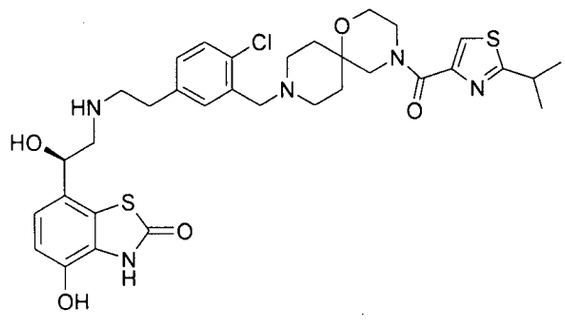
Se trató una solución de (9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(4-metiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 60, etapa a) (0,120 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (0,021 ml) seguido de periodinano de Dess Martin (0,153 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,016 ml) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,109 g) y ácido acético (0,016 ml) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,035 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,075 g.

m/z 641 $(M+H)^+$ (APCI)

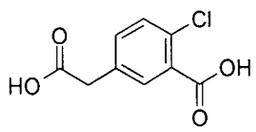
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,30 - 7,17 (m, 5H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,94 - 4,89 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,67 - 3,63 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,27 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,19 - 2,99 (m, 8H), 2,22 (s, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 61

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(4-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



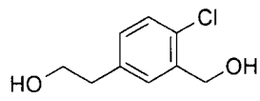
a) Ácido 5-(carboximetil)-2-clorobenzoico



Se añadió hidróxido de potasio (0,969 g) en agua (10 mL) a una solución de ácido 2-cloro-5-(cianometil)benzoico (1,25 g) en etanol (10 mL) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2,25 horas y se dejó enfriar. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol y se diluyó con agua y se lavó dos veces con acetato de etilo. Se descartaron las fases orgánicas mientras que se acidificaba la fase acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una goma marrón. Rendimiento 1,38 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 12,93 (br s, 2H), 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H).

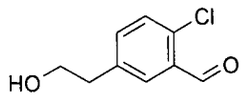
b) 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)etanol



Se añadió una solución de complejo de sulfuro de borano-metilo (2M en THF, 6,50 mL) por porciones durante 5 minutos a una solución de ácido 5-(carboximetil)-2-clorobenzoico (ejemplo 61, etapa a) (1,37 g) en THF seco (20 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la solución efervescente resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se calentó entonces a reflujo durante 1 hora. Se desactivó la mezcla enfriada mediante la adición por porciones de metanol (5 mL) durante 5 minutos. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 0,933 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

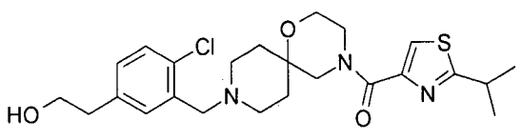
c) 2-Cloro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído



Se añadió dióxido de manganeso (IV) (1,00 g) a una solución de 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)etanol (ejemplo 61, etapa b) (0,200 g) en DCM (5 mL) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró entonces la mezcla a través de Celite, se lavó bien el residuo con DCM. Se concentraron el filtrado y los lavados al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 0,197 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,89 (br t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42 (br s, 1H).

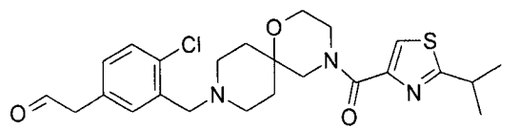
d) (9-(2-Cloro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se trató una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,294 g) en NMP (2 mL) con ácido acético (0,039 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió entonces una solución de 2-cloro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 61, etapa c) (0,189 g) en NMP (3 mL), se agitó la solución resultante durante 1 hora y se trató entonces con triacetoxiborohidruro de sodio (0,217 g). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, entonces se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron entonces con sulfato de magnesio anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyeron con trietilamina:metanol:diclorometano 1:2:97 para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento 0,238 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 8H), 3,51 (s, 2H), 3,32 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 - 2,29 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

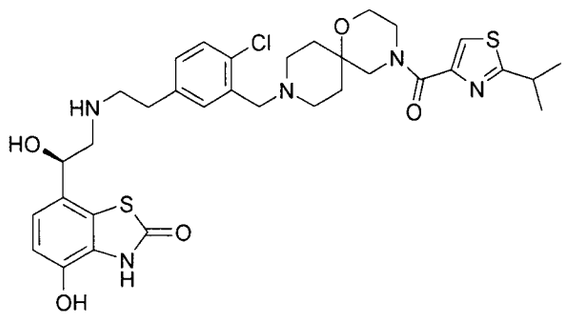
e) 2-(4-Cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se enfrió una solución de (9-(2-cloro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 61, etapa d) (0,230 g) en DCM (5 mL) en agua helada, se trató con ácido trifluoroacético (0,074 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,313 g) y se eliminó la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se diluyó una solución con una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 minutos. Se extrajo entonces la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se acidificaron con ácido acético (0,1 mL), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto del subtítulo como una espuma amarilla. Rendimiento 0,274 g.

m/z 476 $(M+H)^+$ (APCI)

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(4-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



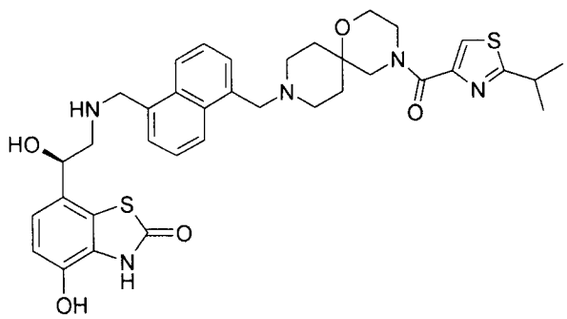
Se trató una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,225 g) en metanol (3 mL) con ácido acético (0,029 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió entonces una solución de 2-(4-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 61, etapa e) (0,274 g) en metanol (4 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de enfriamiento en agua helada y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,051 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 140 minutos, antes de someterse a tratamiento con más cianoborohidruro de sodio (0,055 g). Se agitó entonces la mezcla durante la noche. A la mañana siguiente la mezcla se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de metanol (1,5 mL), acetonitrilo (1,5 mL) y agua (1,5 mL) y purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se coevaporaron a partir de acetonitrilo tres veces para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con dietil éter para dar un sólido, que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,062 g.

m/z 686 $(M+H)^+$ (APCI)

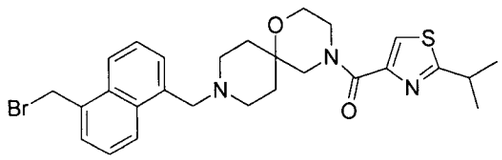
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 7,8, 5,5 Hz, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 6H), 3,36 - 3,16 (m, 3H), 3,15 - 2,83 (m, 8H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Un metileno (dos protones) muy amplios y seis protones intercambiables no observados.

Ejemplo 62

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-((5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)naftalen-1-il)metilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



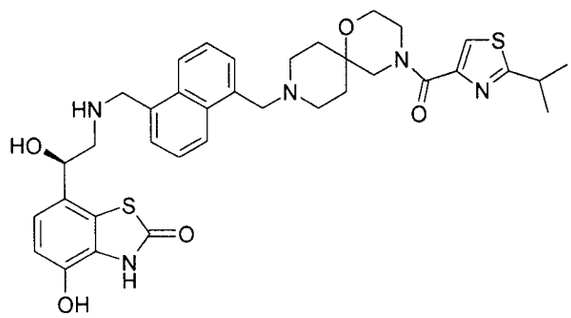
a) (9-((5-(Bromometil)naftalen-1-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió trietilamina (0,185 mL) a una suspensión de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,225 g) en acetonitrilo (5 mL) para dar una solución incolora que se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en NMP (5 mL) y se trató con más trietilamina (0,111 mL). Mientras tanto, se agitó una suspensión de 1,5-bis(bromometil)naftaleno (0,500 g) en acetonitrilo (5 mL) y NMP (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo para dar una solución. Se añadió entonces la solución de amina anterior por goteo durante 35 minutos, completando la adición con más NMP (1 mL). Se agitó la solución resultante durante 75 minutos, se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con dietil éter. Se lavaron los extractos combinados tres veces con agua, y una vez con salmuera, se secaron entonces con sulfato de magnesio anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en sílice que se eluyó con trietilamina:diclorometano:acetato de etilo (1:49:50) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento 0,132 g.

m/z 542/544 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-((5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)naftalen-1-il)metilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



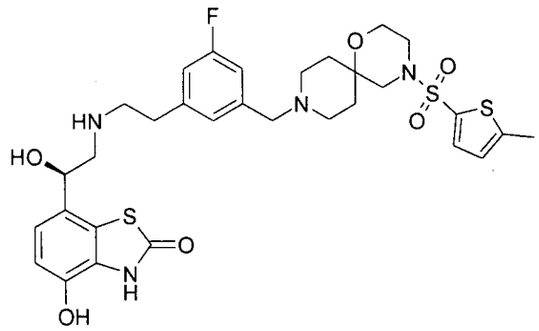
Se añadió trietilamina (0,16 mL) a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,188 g) en metanol (5 mL) para dar una suspensión, que se concentró al vacío y se redisolvió en NMP (4 mL). Se añadió más trietilamina (0,16 mL) junto con una solución de (9-((5-(bromometil)naftalen-1-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 62, etapa a) (0,126 g) en NMP (3 mL) añadida por goteo durante 30 minutos y se completó la adición con más NMP (1 mL). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró entonces la solución, se acidificó con ácido trifluoroacético (0,27 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se coevaporaron a partir de acetonitrilo una vez y metanol dos veces. Se trituró el residuo con dietil éter para dar un sólido que se eliminó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. Rendimiento 0,056 g.

m/z 688 $(M+H)^+$ (APCI)

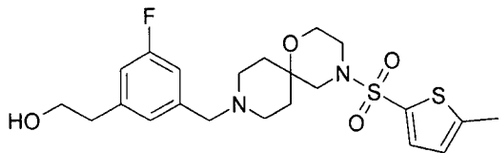
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 - 7,61 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 23,6, 14,1 Hz, 2H), 3,80 - 3,56 (m, 6H), 3,45 - 2,99 (m, 9H), 2,08 - 1,87 (m, 2H), 1,81 - 1,58 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 63

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-metiltiofen-2-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 2-(3-Fluoro-5-((4-(5-metiltiofen-2-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)etanol

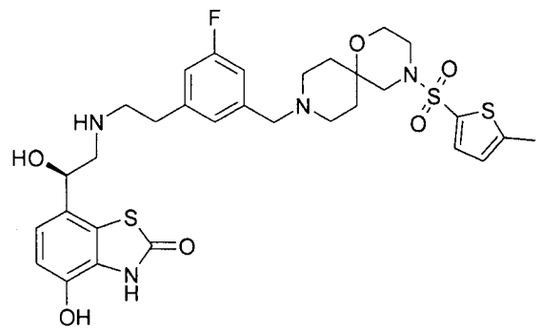


Se añadió una solución de cloruro de 5-metiltiofeno-2-sulfonilo (0,15 g) en DCM (3 mL) por goteo a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenil)etanol (ejemplo 55, etapa c) (0,21 g) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,14 mL) en DCM (20 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h y se evaporó el disolvente. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (50 mL) y una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada (50 mL). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo:isohexano:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 . Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,21 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 3,6, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,64 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,63 - 3,57 (m,

2H), 3,44 (s, 2H), 2,88 - 2,83 (m, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-metiltiofen-2-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



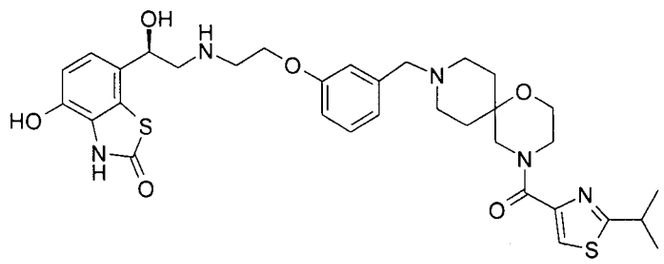
Se añadió TFA (0,033 mL) a una solución de 2-(3-fluoro-5-((4-(5-metiltiofen-2-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)etanol (ejemplo 63, etapa a) (0,2 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,27 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), se añadió entonces ácido acético (0,024 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,17 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,04 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,7 g.

m/z 677 $(M+H)^+$ (APCI)

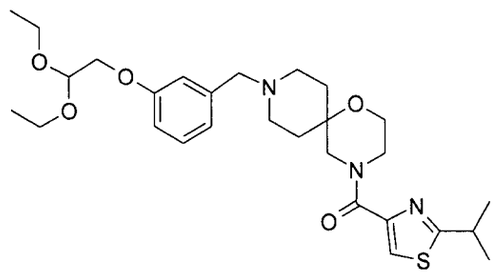
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 3H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 7,9, 5,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 3,17 - 2,93 (m, 10H), 2,85 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,90 - 1,74 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 64

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) (9-(3-(2,2-Dietoxietoxi)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

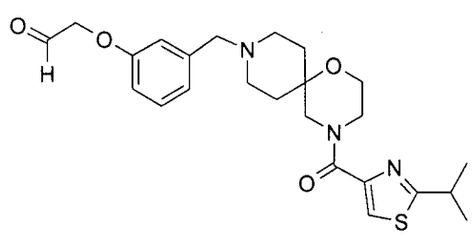


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,110 mL) por goteo a una solución agitada a 0°C de (3-(2,2-dietoxietoxi)fenil)metanol (ejemplo 38, etapa a) (0,307 g) y trietilamina (0,196 mL) en DCM (30 mL). Se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 1 hora. Se lavó la mezcla con agua y se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (30 mL) y se trató con trietilamina (1 mL) seguido de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,400 g). Se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa

orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,360 g.

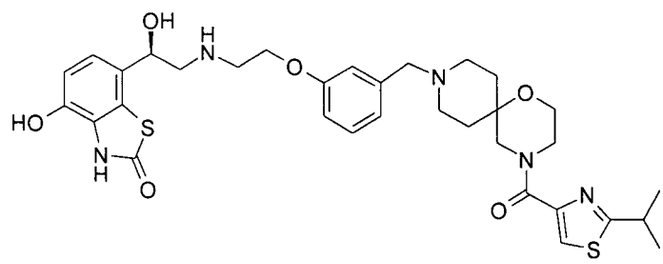
m/z 532 $(M+H)^+$ (APCI)

b) 2-(3-((4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)acetaldehído



Se trató una solución de (9-(3-(2,2-dietoxietoxi)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 64, etapa a) (0,36 g) en ácido acético (20 mL) con agua (20 mL) y se calentó la mezcla de reacción entonces a 65°C durante 18 horas bajo nitrógeno. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con tolueno para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,31 g. Utilizado directamente.

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de 2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)acetaldehído (ejemplo 64, etapa b) (0,31 g) en metanol (10 mL) con hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,267 g) seguido de ácido acético (0,039 mL) y se enfrió la mezcla un baño helado. Se

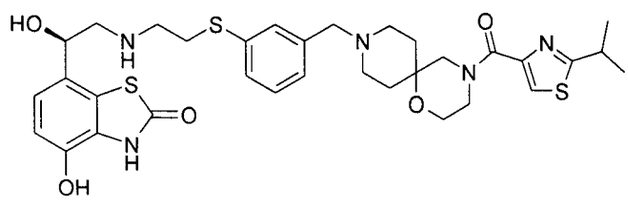
añadió cianoborohidruro de sodio (0,085 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,2 g.

m/z 668 $(M+H)^+$ (APCI)

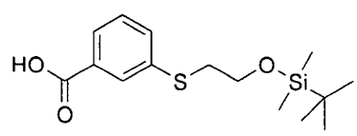
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 4H), 3,70 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 6H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,1 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 65

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)feniltio)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) Ácido 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etiltio)benzoico

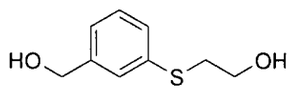


Se añadió (2-bromoetoxi)(*terc*-butilo)dimetilsilano (1,48 mL) por goteo a una suspensión de ácido 3-mercaptobenzoico (1,07 g) y carbonato de potasio (1,91 g) en DMF (15 mL). Se agitó la solución resultante durante 2 h. Se acidificó la reacción cuidadosamente mediante la adición por goteo de la solución acuosa de HCl (2M, 10 mL) y se vertió en agua (100 mL). Se extrajo la capa acuosa

resultante con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 2,8 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 7,89 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

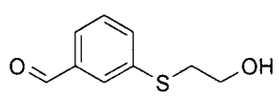
b) 2-(3-(Hidroximetil)feniltio)etanol



Se añadió complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 17,3 mL) por goteo a una solución congelada de ácido 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etiltio)benzoico (ejemplo 65, etapa a) (2,16 g) en THF (50 mL). Se dejó calentar la reacción a RT, se calentó entonces a reflujo durante 2 h. Se enfrió la reacción en un baño helado y se añadió una solución acuosa de HCl (2M, 50 mL) por goteo. Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se concentró la reacción a la mitad de su volumen original y se extrajo la capa acuosa resultante con DCM (3 x 100 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente isohexano:acetato de etilo 4:1 a acetato de etilo al 100%. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,77 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 5,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

c) 3-(2-Hidroxietiltio)benzaldehído

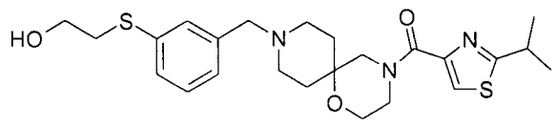


Se añadió dióxido de manganeso (1,36 g) a una solución de 2-(3-(hidroximetil)feniltio)etanol (ejemplo 65, etapa b) (0,29 g) en DCM (10 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 4 h, se enfrió y se filtró a través de Celite. Se lavó la almohadilla de filtro con DCM (3 x 20 mL). Se

combinaron el filtrado y el lavado y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 9,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,13 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

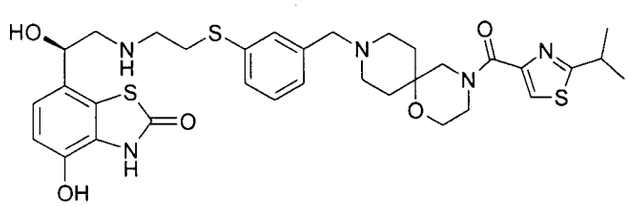
d) (9-(3-(2-Hidroxietiltio)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió 3-(2-hidroxietiltio)benzaldehído (ejemplo 65, etapa c) (0,16 g) a una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,25 g) y ácido acético (0,046 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (5 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (0,26 g) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se vertió la reacción en una mezcla de una solución de bicarbonato de sodio (20 mL) y agua (80 mL). Se extrajo la fase acuosa con éter (3 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,22 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,94 - 7,83 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 8H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,37 - 3,27 (m, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 2,42 - 2,25 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 2H), 1,41 - 1,32 (m, 6H).

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)feniltio)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,033 mL) a una solución de (9-(3-(2-hidroxietiltio)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 65, etapa d) (0,22 g) en

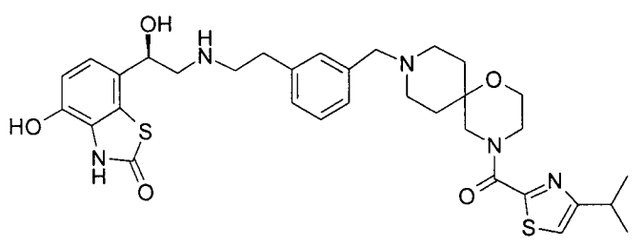
DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió periodinano de Dess-Martin (0,29 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL) y se añadió entonces ácido acético (0,026 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,15 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,044 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,54 g.

m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)

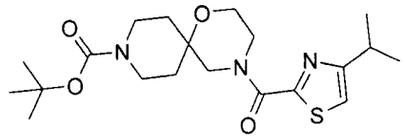
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,54 - 7,34 (m, 4H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 6H), 3,38 - 2,95 (m, 11H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 66

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



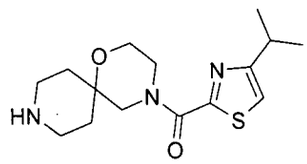
a) 4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió HATU (0,924 g) en una porción a una solución agitada a 0°C de ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico (0,32 g) y 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 12, etapa b) (0,547 g) y trietilamina (0,781 mL) en DMF (12 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 30% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,54 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,50 (s, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 3,00 (s, 4H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

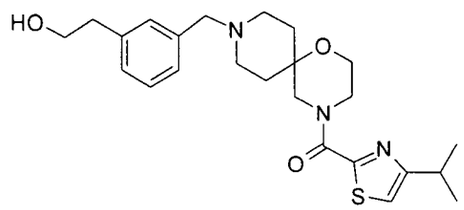
b) (4-Isopropiltiazol-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se trató una solución de 4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 66, etapa a) (0,54 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (5 mL) y se dejó reposar la mezcla de reacción a 20°C durante 20 minutos. Se añadió tolueno (40 mL) y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,56 g.

m/z 310 $(M+H)^+$ (APCI)

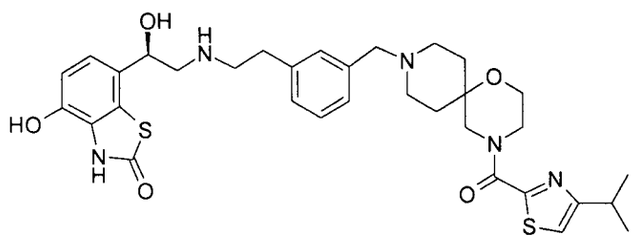
c) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(4-isopropiltiazol-2-il)metanona



Se trató una solución de (4-isopropiltiazol-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 66, etapa b) (0,28 g) y 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,171 g) en acetonitrilo (20 mL) con trietilamina (0,276 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 20°C. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,25 g.

m/z 444 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(4-isopropiltiazol-2-il)metanona (ejemplo 66, etapa c) (0,25 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (0,043 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,311 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,032 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3

mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,222 g) y ácido acético (0,032 mL) en metanol (20 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,071 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto deseado a sequedad para dar el compuesto del título.

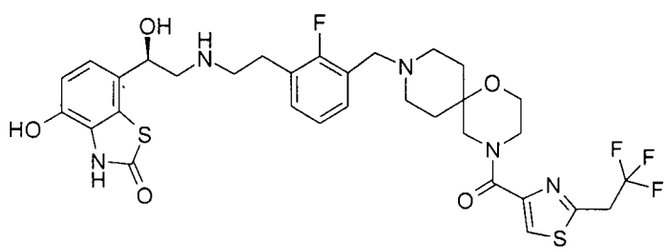
Rendimiento 0,18 g

m/z 652 $(M+H)^+$ (APCI)

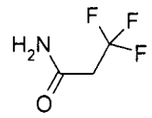
^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,35 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,97 - 4,89 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,17 - 3,30 (m, 4H), 3,28 - 3,15 (m, 4H), 3,14 - 2,98 (m, 7H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,26 (d, J = 7,1 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 67

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

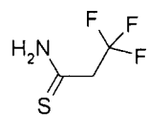


a) 3,3,3-Trifluoropropanamida



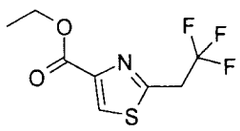
Se trató una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (4 g) en éter (150 mL) a 0°C en una porción con pentacloruro fosforoso (6,06 g). Se calentó la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió más éter (100 mL) y se enfrió la mezcla un baño helado. Se burbujeó gas de amonio a través de la mezcla agitada durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se dividió el residuo entre una solución de bicarbonato de sodio saturada y acetato de etilo. Se reextrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo, se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 3,9 g. Utilizado directamente.

b) 3,3,3-Trifluoropropanotioamida



Se añadió pentasulfuro fosforoso (1,603 g) en una porción a una solución de 3,3,3-trifluoropropanamida (ejemplo 67, etapa a) (3,9 g) en MTBE (150 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 20 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 4 g. Se utilizó e producto directamente en la etapa siguiente.

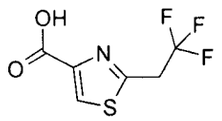
c) 2-(2,2,2-Trifluoroetil)tiazol-4-carboxilato de etilo



Se calentó una solución de 3,3,3-trifluoropropanotioamida (ejemplo 67, etapa b) (4 g) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (5,45 g) en THF (120 mL) a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se dividió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 17% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 1,9 g.
m/z 240 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 10,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

d) Ácido 2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-carboxílico

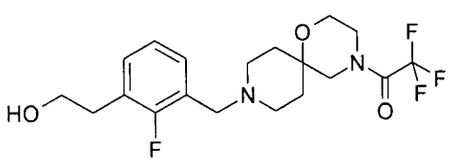


Se añadió una mezcla de 2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 67, etapa c) (0,3 g) en ácido clorhídrico concentrado (7 mL) y se calentó agua (7 mL) a 80°C durante 5 horas bajo nitrógeno. Se evaporó el disolvente bajo un chorro de nitrógeno y se repartió el residuo entre acetato de etilo (40 mL) y salmuera (3 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,23 g.

m/z 210 $(M-H)^-$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 3,95 (q, J = 10,0 Hz, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

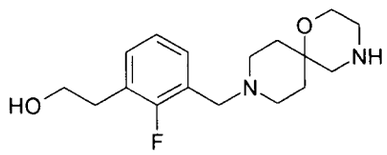
e) 2,2,2-Trifluoro-1-(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona



Se añadió 2-fluoro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 48, etapa a) (1,05 g) a una solución de trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 12, etapa d) (2,08 g) y ácido acético (0,33 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (10 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 15 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (1,81 g) y se agitó la mezcla durante la noche. Se vertió la reacción en una mezcla de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada (20 mL) y agua (100 mL). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (50 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo 4:1+ trietilamina al 5% a acetato de etilo + gradiente de trietilamina al 5%. Se combinaron las

fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 1,9 g. Utilizado inmediatamente.

f) 2-(3-(1-Oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol

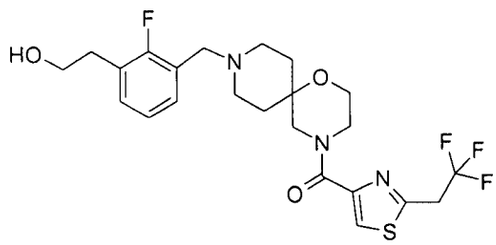


Se añadió una solución de amoníaco "880" acuoso (5 mL) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 67, etapa e) (1,9 g) en metanol (25 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 90 min y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente DCM:metanol:amoníaco "880" 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar una goma que solidificó en reposo. Se trituró el sólido blanco con isohexano y se secó con sulfato de sodio para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 1 g.

m/z 309 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 4H), 2,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,47 - 1,36 (m, 2H). Dos protones ocultos con picos de disolventes y no se observó un solo protón intercambiable.

g) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-il)metanona

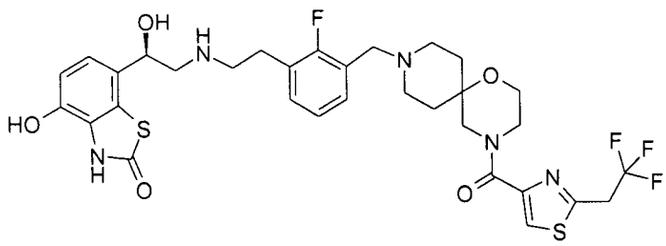


Se añadió HATU (0,181 g) en una porción a una solución agitada a 0°C de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-carboxílico (ejemplo 67, etapa d) (0,077 g) y 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 67, etapa f) (0,113 g) y trietilamina

(0,153 mL) en DMF (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,180 g.

m/z 502 $(M+H)^+$ (APCI)

h) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-il)metanona (ejemplo 67, etapa g) (0,18 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,028 mL) seguido de Periodinano de Dess-Martin (0,198 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron. Se añadió ácido acético (0,021 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,141 g) y ácido acético (0,021 mL) en metanol (15,0 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,045 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones

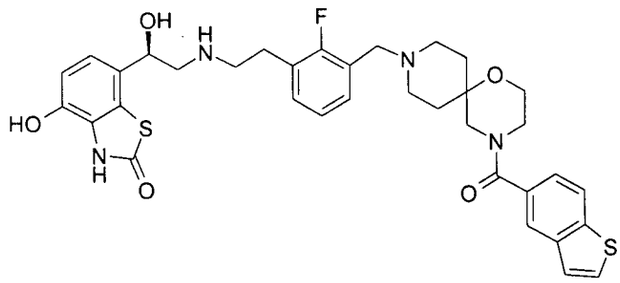
que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,091 g.

m/z 710 $(M+H)^+$ (APCI)

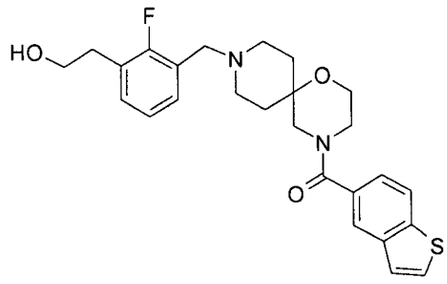
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,15 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,94 - 4,89 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,20 (q, J = 11,0 Hz, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 6H), 3,28 - 3,02 (m, 10H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 68

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(benzo[b]tiofeno-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) Benzo[b]tiofen-5-il(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió HATU (0,181 g) en una porción a una solución agitada a 0°C de ácido benzo[b]tiofeno-5-carboxílico (0,065 g) y 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 67, etapa f) (0,113 g) y trietilamina (0,153 mL) en DMF (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y

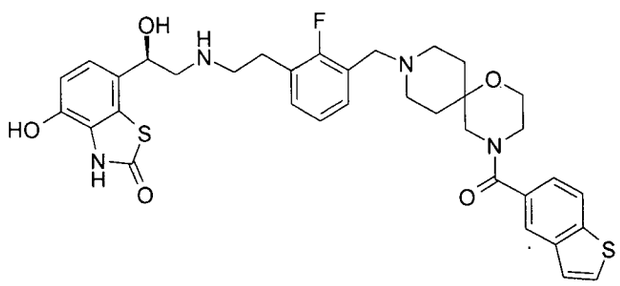
10-95344

Tomo: 2/2

salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,160 g.

m/z 469 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(benzo[b]tiofeno -5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de benzo[b]tiofen-5-il(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 68, etapa a) (0,160 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,026 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,188 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,02 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,135 g) y ácido acético (0,02 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,043 mg). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones

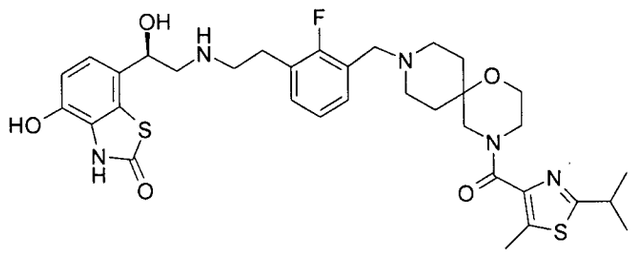
que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,116 g.

m/z 677 $(M+H)^+$ (APCI)

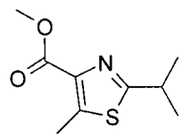
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,28 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 4H), 3,28 - 3,19 (m, 4H), 3,16 - 3,04 (m, 6H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 69

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropil-5-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



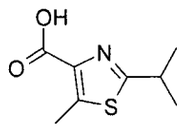
a) 2-Isopropil-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo



Se calentó una mezcla de 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (4,6 g) y 2-metilpropanotioamida (2,5 g) en THF (100 mL) a reflujo durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada y se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 17% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,7 g.

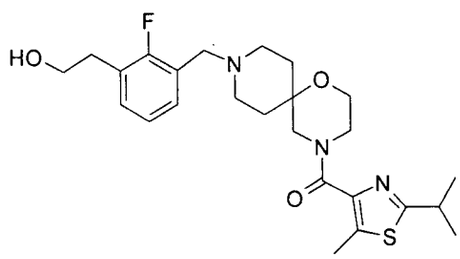
m/z 200 $(M+H)^+$ (APCI)

b) ácido 2-isopropil-5-metiltiazol-4-carboxílico



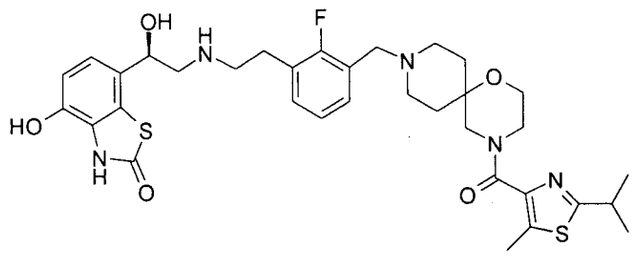
Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,2 g) en agua (3 mL) a una solución de 2-isopropil-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 69, etapa a) (0,5 g) en metanol (7 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 3 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y se lavó la solución acuosa remanente con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa mediante la adición por goteo de HCl acuoso concentrado y se extrajo esta mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó la goma resultante en reposo. La trituración con una mezcla de isohexano (4 mL) y éter (1 mL) proporcionó el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 0,160 g.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,29 - 3,18 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

c) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropil-5-metiltiazol-4-il)metanona



Se añadió HATU (0,175 g) en una porción a una solución agitada a 0°C de ácido 2-isopropil-5-metiltiazol-4-carboxílico (ejemplo 69, etapa b) (0,066 mg) y 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 67, etapa f) (0,109 g) y trietilamina (0,148 mL) en DMF (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,155 mg.
m/z 476 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropil-5-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



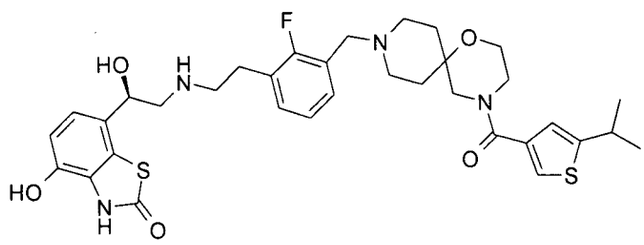
Se trató una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropil-5-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 69, etapa c) (0,155 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,025 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,180 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,019 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,128 g) y ácido acético (0,019 mL) en metanol (15,00 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (41 mg). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,12 g.

m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)

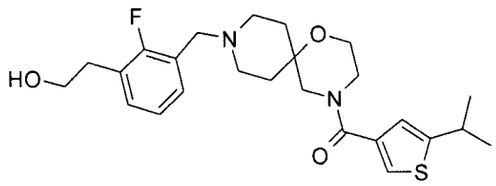
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,28 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,93 (d, J = 24,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 26,1 Hz, 1H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 4H), 3,26 - 3,00 (m, 11H), 2,43 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 70

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(5-isopropiltiofeno-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



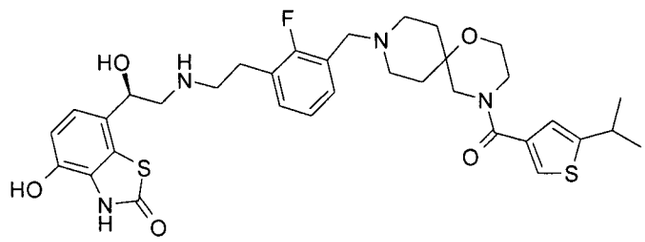
a) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-3-il)metanona



Se añadió HATU (0,183 g) en una porción a una solución agitada a 0°C de ácido 5-isopropiltiofeno-3-carboxílico (0,063 g) y 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 67, etapa f) (0,114 g) y trietilamina (0,155 mL) en DMF (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2,5% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,100 g.

m/z 461 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(5-isopropiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-3-il)metanona (ejemplo 70, etapa a) (0,100 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,017 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,120 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,012 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,086 g) y ácido acético (0,012 mL) en metanol (15,00 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,027 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,052 mg.

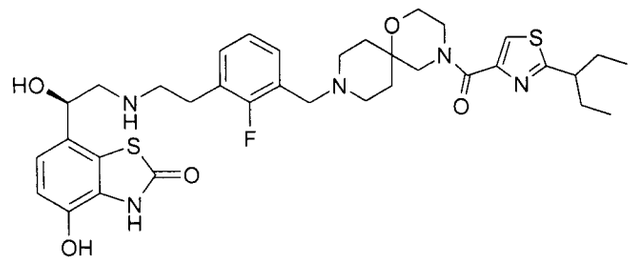
m/z 669 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,69 -

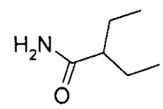
3,65 (m, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,24 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,20 - 3,03 (m, 9H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 71

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



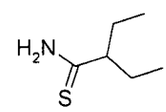
a) 2-Etilbutanamida



Se añadió prudentemente cloruro de 2-etilbutanoilo (5 g) por goteo a amoníaco acuoso congelado al 35% (50 mL) y se agitó la solución resultante durante 1 h. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (3 x 100 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 3,4 g.

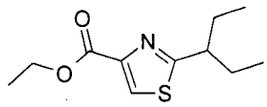
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,23 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,50 - 1,27 (m, 4H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 6H).

b) 2-Etilbutanotioamida



Se añadió pentasulfuro de fósforo (1,54 g) a una solución de 2-etilbutanamida (ejemplo 71, etapa a) (3,4 g) en MTBE (300 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 3 h. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó la almohadilla de filtro con MTBE (100 mL). Se evaporaron el filtrado combinado y los lavados para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 3,8 g. Utilizado directamente.

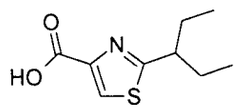
c) 2-(Pentan-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (2,5 mL) por goteo a una solución de 2-etilbutanotioamida (ejemplo 71, etapa b) (3,8 g) en etanol (100 mL) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 mL) y una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada (100 mL). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo 20:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 2,8 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,42 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 1,82 - 1,58 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 6H).

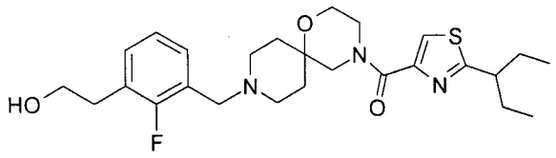
d) Ácido 2-(pentan-3-il)tiazol-4-carboxílico



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,07 g) a una solución de 2-(pentan-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 71, etapa c) (2,8 g) en una mezcla de THF (80 mL) y agua (20 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se acidificó la reacción con ácido clorhídrico concentrado (6 mL) y se evaporaron los volátiles. Se saturó la mezcla acuosa resultante con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 2,3 g

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 1,84 - 1,56 (m, 4H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

e) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(pentan-3-il)tiazol-4-il)metanona

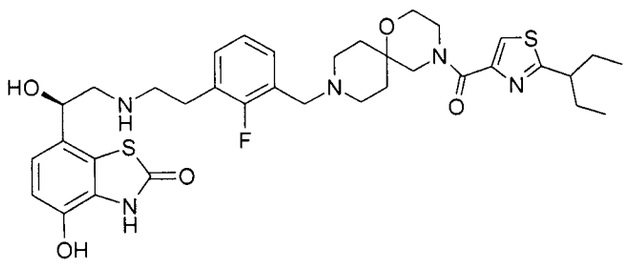


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,2 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 67, etapa f) (0,13 g), ácido 2-(pentan-3-il)tiazol-4-carboxílico (ejemplo 71, etapa d) (0,081 g) y trietilamina (0,23 mL) en DMF (7 mL) a 0°C. Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera (100 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y después se evaporó. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,25 g.

m/z 490 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 6H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,46 - 2,29 (m, 4H), 1,82 - 1,66 (m, 6H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,031 mL) a una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(pentan-3-il)tiazol-4-il)metanona (ejemplo 71, etapa e)

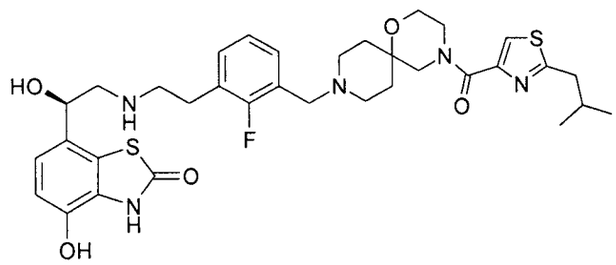
(0,2 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió periodinano de Dess-Martin (0,25 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), y se añadió entonces ácido acético (0,023 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,13 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,038 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,17 g.

m/z 698 $(M+H)^+$ (APCI)

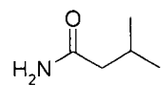
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,26 (s, 1H), 8,01 - 7,83 (m, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 1H), 6,83 - 6,71 (m, 1H), 4,99 - 4,88 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 2H), 3,78 - 3,57 (m, 6H), 3,33 - 2,86 (m, 11H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,87 - 1,61 (m, 6H), 0,91 - 0,76 (m, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 72

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



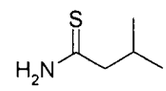
a) 3-Metilbutanamida



Se añadió prudentemente cloruro de 3-metilbutanoilo (10 mL) por goteo a amoníaco acuoso al 35% congelado (50 mL) y se agitó la solución resultante durante 1 h. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (3 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 5,6 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 7,20 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

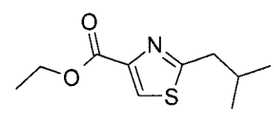
b) 3-Metilbutanotioamida



Se añadió pentasulfuro fosforoso (2,9 g) a una suspensión de 3-metilbutanamida (ejemplo 72, etapa a) (5,6 g) en MTBE (300 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 3 h. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó la almohadilla de filtro con MTBE (100 mL). Se evaporaron el filtrado combinado y los lavados para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 5,6 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 2,33 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

c) 2-Isobutiltiazol-4-carboxilato de etilo

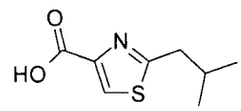


A una solución de 3-metilbutanotioamida (ejemplo 72, etapa b) (5,6 g) en etanol (100 mL) se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (6,7 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a RT, se calentó entonces a reflujo durante 5 h. Se evaporó el disolvente y se dividió el residuo entre acetato de etilo (250 mL) y una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada (100 mL). Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con salmuera (100 mL), se secó con sulfato de

magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo 20:1 a 10:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 5,2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

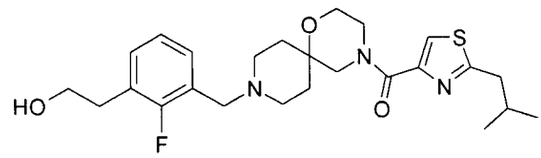
d) Ácido 2-isobutiltiazol-4-carboxílico



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (4,1 g) a una solución de 2-isobutiltiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 72, etapa c) (5,2 g) en una mezcla de THF (80 mL) y agua (20 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se acidificó la reacción cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (10 mL) y se evaporaron los volátiles. Se vertió la mezcla acuosa resultante en salmuera (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 3,8 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 12,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 2,87 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

e) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isobutiltiazol-4-il)metanona



Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,2 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 67, etapa f) (0,13 g), ácido 2-isobutiltiazol-4-carboxílico (ejemplo 72, etapa d) (0,08 g) y trietilamina (0,23 mL) en DMF (7 mL) a 0°C y se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera (100 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se

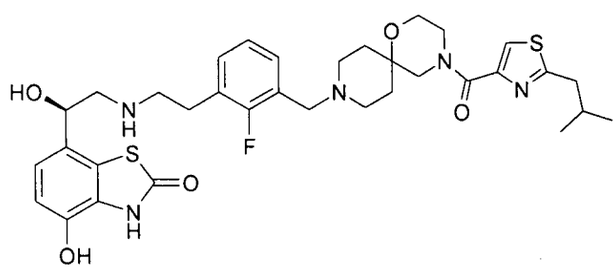
evaporó. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia.

Rendimiento 0,24 g.

m/z 476 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,90 (s, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 6H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 2,89 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,45 - 2,28 (m, 4H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,031 mL) a una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isobutiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 72, etapa e) (0,19 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,25 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó vigorosamente la mezcla resultante durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), ácido acético (0,023 mL) y se añadió entonces hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,13 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,038 g), se dejó

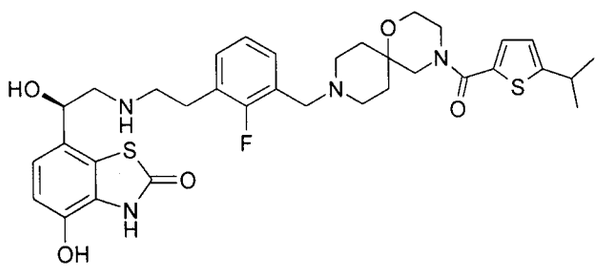
calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,10 g.

m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)

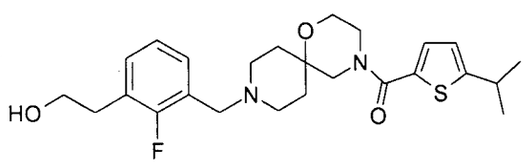
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,39 - 11,19 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 6H), 3,28 - 3,01 (m, 10H), 2,88 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 73

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(5-isopropiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-2-il)metanona



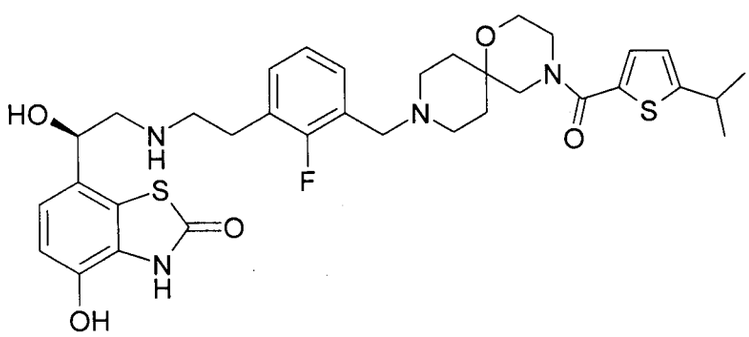
Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,2 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 67,

etapa f) (0,13 g), ácido 5-isopropiltiofeno-2-carboxílico (0,07 g) y trietilamina (0,23 mL) en DMF (7 mL) a 0°C. Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,23 g.

m/z 461 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,22 - 7,15 (m, 3H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 2,76 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 4H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 6H)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(5-isopropiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,031 mL) a una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 73, etapa a) (0,18 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,25 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y

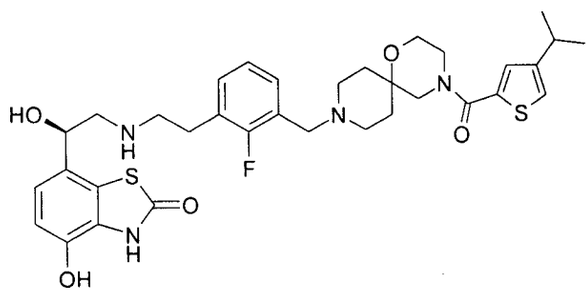
evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), se añadió entonces ácido acético (0,023 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,13 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,025 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,12 g.

m/z 669 $(M+H)^+$ (APCI)

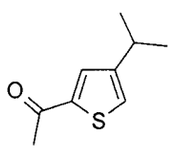
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,26 (s, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,73 - 3,64 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,29 - 3,03 (m, 11H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 74

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(4-isopropiltiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



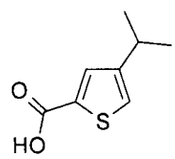
a) 1-(4-Isopropiltiofen-2-il)etanona



Se añadió 1-(tiofen-2-il)etanona (5,4 mL) a una suspensión de cloruro de aluminio helada (33 g) en cloroformo seco (100 mL). Se añadió 2-bromopropano (5,2 mL) por goteo durante 5 min. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se vertió prudentemente la suspensión oscura en hielo y se agitó la mezcla durante 10 min. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con DCM (100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución de hidróxido de sodio (2M, 200 mL) y agua (200 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 2% en isohexano. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo claro. Rendimiento 5,4 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Un protón de tiofeno oscurecido por una señal d $CDCl_3$ ~7,26.

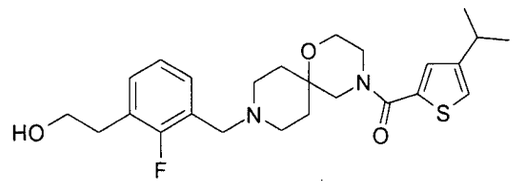
b) Ácido 4-isopropiltiofeno-2-carboxílico



Se añadió prudentemente una solución de 1-(4-isopropiltiofen-2-il)etanona (ejemplo 74, etapa a) (1 g) en 1,4-dioxano (10 mL) a una solución de hidróxido de sodio (1,19 g) en hipoclorito de sodio acuoso (8%, 50 mL) a 60°C. Se calentó la mezcla resultante a 75°C y se agitó durante 1 h. Se dejó enfriar la reacción y se lavó la fase acuosa con DCM (50 mL). Se trató la fase acuosa con una solución de bisulfito de sodio acuoso (10%, 20 mL) y se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo la mezcla resultante con DCM (3 x 50 mL). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar un aceite amarillo. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-95% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se secaron a alto vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,5 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 2,94 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

c) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(4-isopropiltiofen-2-il)metanona

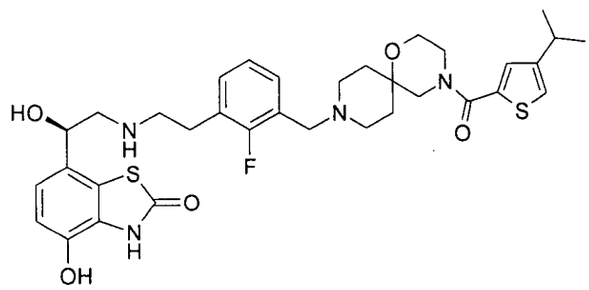


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,2 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 67, etapa f) (0,13 g), ácido 4-isopropiltiofeno-2-carboxílico (ejemplo 74, etapa b) (0,07 g) y trietilamina (0,23 mL) en DMF (7 mL) a 0°C. Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL), se lavó la capa orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,23 g.

m/z 461 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,30 - 7,14 (m, 4H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 6H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 4H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(4-isopropiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,031 mL) a una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(4-isopropiltiofen-2-il)metanona (ejemplo 74, etapa c) (0,18 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió periodinano de Dess-Martin

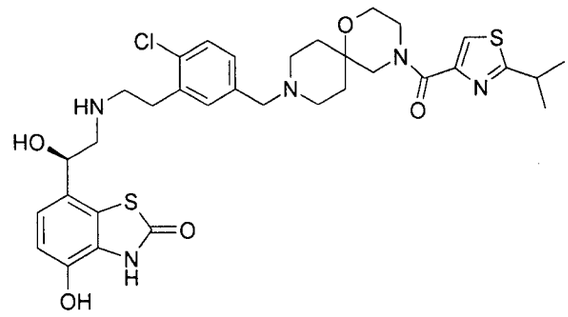
(0,25 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), se añadió entonces ácido acético (0,023 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,13 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,025 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,13 g.

m/z 669 $(M+H)^+$ (APCI)

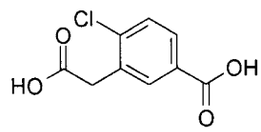
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,26 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,26 - 3,03 (m, 10H), 2,94 (septeto, J = 7 Hz, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 75

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-cloro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



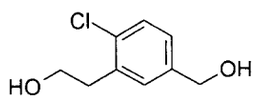
a) Ácido 3-(carboximetil)-4-clorobenzoico



Se añadió hidróxido de potasio (1,549 g) en agua (15 mL) a una suspensión de ácido 4-cloro-3-(cianometil)benzoico (2,07 g) en etanol (15 mL) y se calentó la solución resultante a reflujo durante 4 horas, entonces se dejó enfriar. Se concentró la mezcla al vacío para eliminar el etanol y se diluyó con agua y se lavó dos veces con acetato de etilo. Se descartaron las fases orgánicas, mientras que la fase acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón suave. Rendimiento 2,06 g.

m/z 214 (M^+) (EI)

b) 2-(2-Cloro-5-(hidroximetil)fenil)etanol

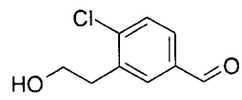


Se añadió una solución de complejo de sulfuro de borano-metilo (2M en THF, 12,0 mL) por porciones durante 3 minutos a una suspensión de ácido 3-(carboximetil)-4-clorobenzoico (ejemplo 75, etapa a) (2,06 g) en THF seco (30 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la solución densa efervescente resultante a una temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó entonces a reflujo durante 1 hora. Se desactivó la mezcla enfriada mediante la adición por porciones de metanol (10 mL) durante 2 minutos. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos y se

concentró en sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,983 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

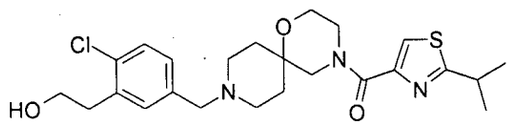
c) 4-Cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído



Se añadió dióxido de manganeso (IV) (1,00 g) a una solución de 2-(2-cloro-5-(hidroximetil)fenil)etanol (ejemplo 75, etapa b) (0,205 g) en DCM (10 mL) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró entonces la mezcla a través de Celite, se lavó la almohadilla de filtro bien con DCM. Se concentraron el filtrado y los lavados al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 0,159 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,0, 1H), 7,70 (dd, J = 2,0, 8,2, 1H), 7,53 (t, J = 6,7, 1H), 3,94 (dd, J = 6,4, 11,6, 2H), 3,10 (t, J = 6,6, 2H), 1,46 (t, J = 5,2, 1H).

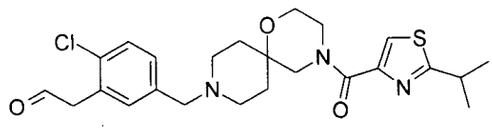
d) (9-(4-Cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se trató una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,178 g) en NMP (2 mL) con ácido acético (0,032 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió entonces una solución de 4-cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 75, etapa c) (0,154 g) en NMP (3 mL), se agitó la solución resultante durante 1 hora y se trató entonces con triacetoxiborohidruro de sodio (0,181 g) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,404 g) y se agitó la mezcla durante 6 horas adicionales, entonces se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron entonces con sulfato de magnesio anhidro y se purificaron

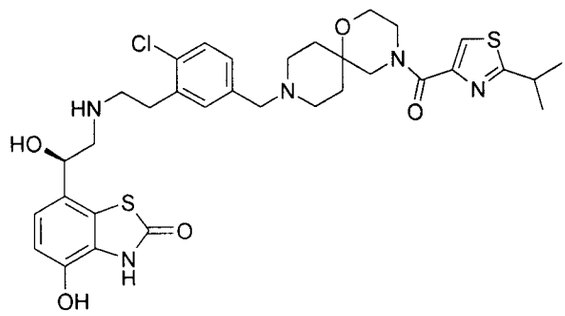
mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyeron con trietilamina:metanol:diclorometano 1:2:97 para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento de 0,157 g. ^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,90 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 8H), 3,41 (s, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 2,85 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,41 - 2,10 (m, 4H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

e) 2-(2-Cloro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se enfrió una solución de (9-(4-cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 75, etapa d) (0,152 g) en DCM (5 mL) en agua helada, se trató con ácido trifluoroacético (0,049 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,205 g) y se eliminó la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó una solución con una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 minutos. Se extrajo entonces la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se acidificaron con ácido acético (0,1 mL), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,197 g.
m/z 476 $(M+H)^+$ (APCI)

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-cloro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



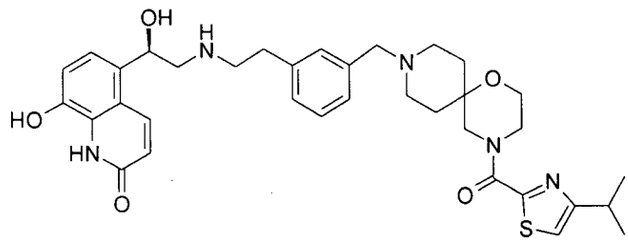
Se trató una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,145 g) en metanol (2 mL) con ácido acético (0,024 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió entonces una solución de 2-(2-cloro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 75, etapa e) (0,197 g) en metanol (3 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de enfriamiento en agua helada y tratamiento con cianoborohidruro de sodio (0,039 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 140 minutos antes de tratarse con más cianoborohidruro de sodio (0,040 g). Se agitó entonces la mezcla durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla se desactivó con una gota de agua y se filtró la solución y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 15-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se coevaporaron a partir de acetonitrilo tres veces para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con dietil éter para dar un sólido, que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento de 0,077 g.

m/z 686/688 $(M+H)^+$ (APCI)

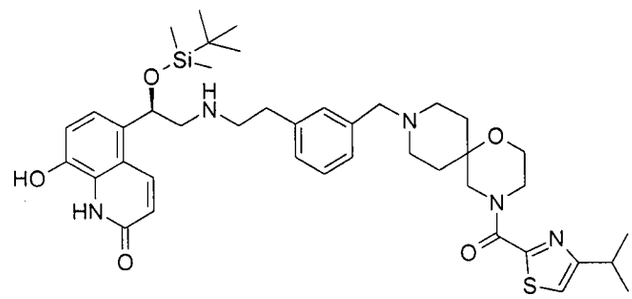
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 6H), 3,52 - 2,96 (m, 11H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,83 - 1,62 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 76

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



a) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

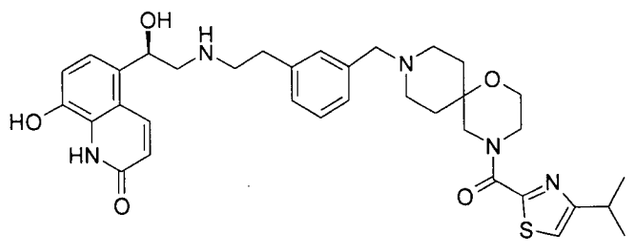


Se trató una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(4-isopropiltiazol-2-il)metanona (ejemplo 66, etapa c) (0,195 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (0,034 ml) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,242 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,025 ml) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (191 mg) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,140 g) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 9% en diclorometano con

amoníaco "880" acuoso al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,133 g.

m/z 760 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



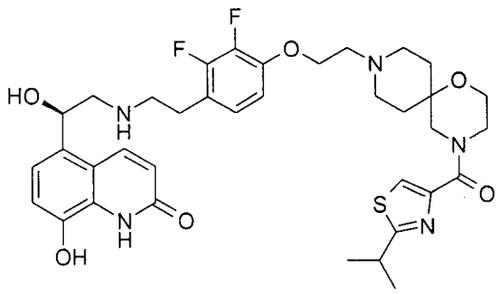
Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,034 mL) en metanol (1 mL) a una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(4-isopropiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 76, etapa a) (0,133 g) en THF (4 mL) y se dejó reposar la mezcla de reacción a 20°C durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,090 g.

m/z 646 $(M+H)^+$ (APCI)

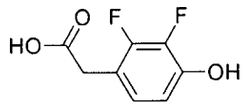
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,17 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,33 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,78 - 3,74 (m, 2H), 4,13 - 3,47 (m, 4H), 3,28 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 9H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 77

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2,3-difluoro-4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



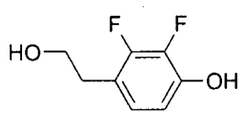
a) Ácido 2-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)acético



Se añadió una solución de tribromuro de boro (1M en DCM, 13,4 mL) por goteo a una suspensión de ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético (1,18 g) en DCM (5 mL) a -78°C. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción a -78°C y se añadió una solución de tribromuro de boro (1M en DCM, 13,4 mL). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se vertió la reacción en hielo. Se extrajo una solución acuosa resultante con DCM (5 x 50 mL). Se extrajo entonces la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se combinaron las soluciones orgánicas, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarronado. Rendimiento 1,09 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 6,91 (td, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H).

b) 2,3-Difluoro-4-(2-hidroxietil)fenol

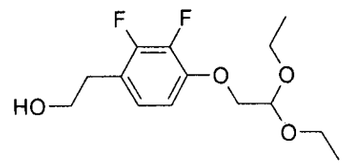


Se añadió una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 14,4 mL) por goteo a una solución de ácido 2-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)acético (ejemplo 77, etapa a) (1,08 g) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0°C y se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se

agitó durante la noche. Se desactivó la reacción con metanol y al cesar el burbujeo se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo a acetato de etilo 4:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,95 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 6,87 (td, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,69 (td, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 2,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

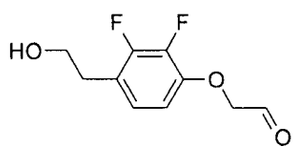
c) 2-(4-(2,2-Dietoxietoxi)-2,3-difluorofenil)etanol



Se añadió carbonato de cesio (0,99 g) a una solución de 2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)fenol (ejemplo 77, etapa b) (0,44 g) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (0,4 mL) en DMF (10 mL). Se calentó la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se dejó enfriar la reacción y se vertió en agua (100 mL). Se extrajo la mezcla acuosa con dietiléter (3 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano a acetato de etilo:isohexano 1:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,49 g.

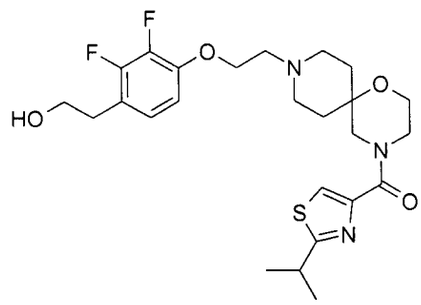
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,06 - 6,93 (m, 2H), 4,81 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 4H), 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

d) 2-(2,3-Difluoro-4-(2-hidroxietil)fenoxi)acetaldehído



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 mL) a una solución de 2-(4-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluorofenil)etanol (ejemplo 77, etapa c) (0,49 g) en 1,4-dioxano (10 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se diluyó la mezcla cuidadosamente con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo, que se utilizó directamente. Rendimiento 0,31 g.

e) (9-(2-(2,3-Difluoro-4-(2-hidroxietil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

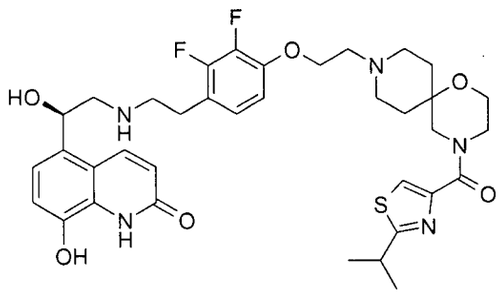


Se añadió trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,5 g) a una solución de 2-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)fenoxi)acetaldehído (ejemplo 77, etapa d) (0,31 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona (10 mL) y ácido acético (0,07 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (0,38 g) y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). Se basificó la fase acuosa con una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con isohexano:etilacetato:trietilamina 47,5:47,5:5 a trietilamina al 5% en acetato de etilo. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,41 g.

m/z 510 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 7,06 - 6,85 (m, 2H), 4,58 - 4,36 (m, 1H), 4,13 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73 - 3,51 (m, 8H), 3,36 - 3,23 (m, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 4H), 1,76 - 1,45 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H) + 4 protones ocultos por pico de DMSO.

f) Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2,3-difluoro-4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,03 mL) a una solución de (9-(2-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 77, etapa e) (0,18 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la reacción durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,225 g) . Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 5 min. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se redisolvió el residuo en metanol (5 mL), se añadió ácido acético (0,02 mL) y (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,12 g), se agitó la mezcla durante 5 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,033 g), se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la reacción y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron. Se disolvió el residuo en THF (5 mL), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,17 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se evaporó el disolvente y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con tolueno. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se trituraron con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,11 g.

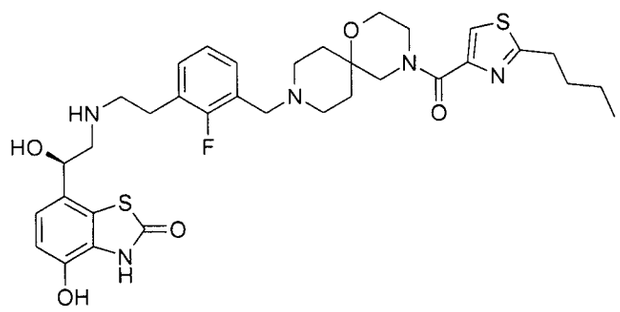
m/z 712 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,18 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,18 - 6,96 (m, 4H), 6,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 6H),

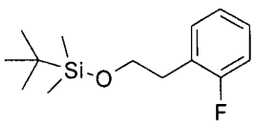
3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,44 - 2,98 (m, 11H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 78

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



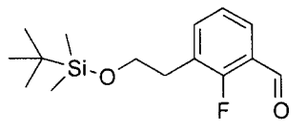
a) (2-Fluorofenetoxi)dimetilsilano de *terc-b*utilo



Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (6,45 g) a una solución agitada de 2-(2-fluorofenil)etanol (5,00 g) y 1H-imidazol (7,29 g) en DMF seca (30 mL) y se enfrió en un baño helado. Después de 45 min, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y se evaporó al vacío. Se disolvió la goma resultante en isohexano y se aplicó a una columna de gel de sílice eluyendo con isohexano seguido de acetato de etilo:isohexano 1:3 para recoger el producto como un aceite. Rendimiento 9,0 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,18 (m, 2H), 7,1$_{3-7}$,00 (m, 2H), 3,84 (t, J=6,8Hz, 2H), 2,89 (t, J=7,2Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,008 (s, 6H).

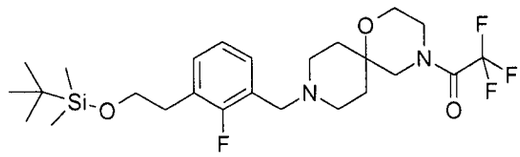
b) 3-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobenzaldehído



Se añadió (2-fluorofenetoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (ejemplo 78, etapa a) (5,00 g) durante 5 minutos a una solución agitada de *sec*-butillitio (1,4 molar solución en ciclohexano, 14,0 mL) y se enfrió *N1*-(2-(dimetilamino)etil)-*N1*,*N2*,*N2*-trimetiletano-1,2-diamina (4,10 mL) en THF (25 mL) a -78°C. Después de 2 h, se añadió *N*,*N*-dimetilformamida (10,06 g), se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h, y se eliminó el baño de enfriamiento. Después de 0,5 h adicionales, se desactivó la reacción con agua. Se añadió acetato de etilo (300 mL) y se lavó la mezcla de reacción con agua (3 x 150 mL), HCl 2M (2 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y salmuera y se secó entonces con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 5,3 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (s, 1H), 7,76 (dt, J= 2,0 y 6,8 Hz, 1H), 7,54 (dt, J= 1,6 y 7,2Hz, 1H), 7,21 (t, J=7,2 Hz, 1H), 3,88 (t, J= 5,2Hz, 2H), 2,95 (dt, J= 1,2 y 6,4Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,008 (s, 6H).

c) 1-(9-(3-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)-2,2,2-trifluoroetanona

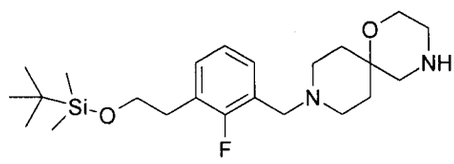


Se añadió 3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobenzaldehído (ejemplo 78, etapa b) (2,159 g) a una solución agitada de trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 12, etapa d) (2,80 g) y ácido acético (0,438 mL) en NMP (25 mL). Después de 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,24 g). Después de 16 h, se añadió agua y se repartió la mezcla entre agua (250 mL) y acetato de etilo (250 mL). Se lavó la solución de acetato de etilo con agua (3 x 250 mL) y salmuera y se evaporó a sequedad. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo:trietilamina 20:1:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 2,5 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 3,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,80 - 3,77 (m, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,41

(s, 1H), 2,90 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

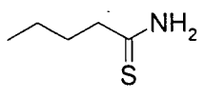
d) 9-(3-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano



Se añadió amoníaco "880" acuoso (3,0 mL) a una solución agitada de 1-(9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)-2,2,2-trifluoroetanona (ejemplo 78, etapa c) (2,5 g) en MeOH (10 mL). Después de 1 h, se evaporó la mezcla de reacción a sequedad. Se añadió acetonitrilo, se evaporó una solución a sequedad al vacío y se repitió el proceso tres veces para dar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 2,07 g. Utilizado directamente.

m/z 423 $(M+H)^+$ (APCI)

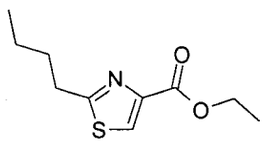
e) Pentanotioamida



Se añadió pentasulfuro fosforoso (5,56 g) a una suspensión agitada de pentanamida (10,0 g) en éter metil *terc*-butílico (300 mL). Después de 16 h, se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 11,4 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 9,35-9,23 (br s, 1H), 9,15-9,05 (br s, 1H), 2,52-2,42 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,6Hz, 3H).

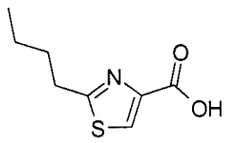
f) 2-butiltiazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió muy cuidadosamente 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (6,76 mL) a una solución agitada de pentanotioamida (ejemplo 78, etapa e) (6,30 g) en etanol (100 mL). Se calentó entonces la solución a reflujo durante 16 h. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se evaporó al vacío. La

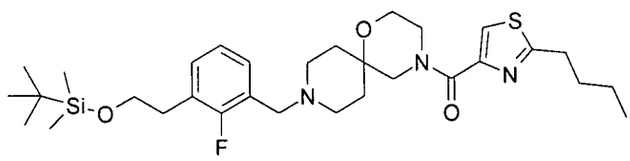
purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:6 acetato de etilo: isohexano proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 6,5 g.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 4,42 (q, J=7,1Hz, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 5H), 0,95 (t, J=7,1Hz, 3H).

g) Ácido 2-butiltiazol-4-carboxílico



Se añadió hidróxido de litio (5,00 g) a una mezcla agitada de 2-butiltiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 78, etapa f) (6,50 g) en THF (80 mL) y agua (20 mL). Después de 16 h, se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 mL) y se concentró la solución a ~40 mL. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y salmuera. Se extrajo la capa acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco. Rendimiento 4,6 g.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 3,11-3,03 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,2Hz, 3H). No se observó un solo protón intercambiable.

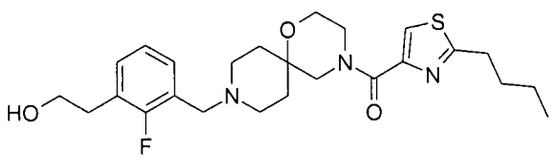
h) (9-(3-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-butiltiazol-4-il)metanona



Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,378 g) a una solución agitada de ácido 2-butiltiazol-4-carboxílico (ejemplo 78, etapa g) (0,193 g), 9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano (ejemplo 78, etapa d) (0,4 g), y trietilamina (0,383 g) en DMF (4 mL). Después de 1 h, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo dos veces con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo:trietilamina 7:1:0,5 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,35 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 6H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 2H bajo pico de agua), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,49 - 2,32 (m, 4H), 1,84 - 1,68 (m, 4H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

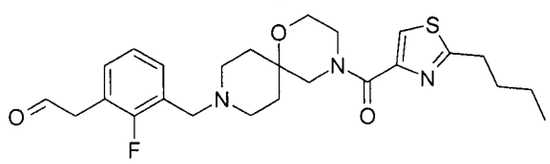
i) (2-Butiltiazol-4-il)(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió TBAF (solución 1M en THF, 2,0 mL) a una solución de (9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-butiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 78, etapa h) (0,350 g) en THF (4 mL). Después de 0,5 h, se concentró la solución. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo; trietilamina 10:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,24 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,88 (s, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 12H), 3,48 (s, 2H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,44 - 2,28 (m, 4H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

j) 2-(3-((4-(2-Butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenil)acetaldehído

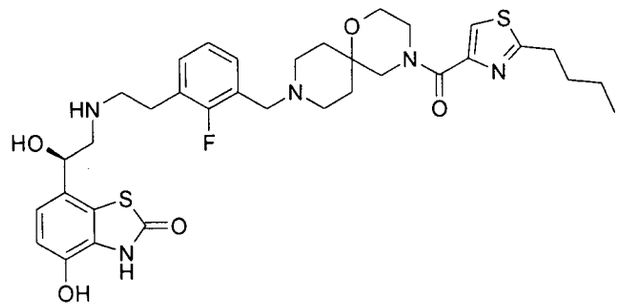


Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,278 g) a una solución agitada de (2-butiltiazol-4-il)(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 78, etapa i) (0,240 g) y ácido trifluoroacético (0,058 mL) en DCM (5 mL). Después de 1 h, se añadió acetato de etilo (30 mL) seguido de una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL). Se agitó bien la mezcla de reacción y se separó. Se lavó la solución de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera. Se añadió ácido acético (0,08 mL), se secó la solución con sulfato de sodio, se

filtró y evaporó al vacío (temperatura de baño ~30°C) para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,24 g. Utilizado directamente.

m/z 474 $(M+H)^+$ (APCI)

k) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(2-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



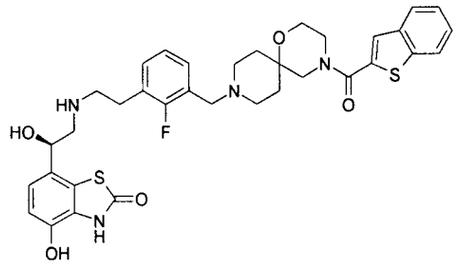
Se añadió ácido acético (0,044 mL) a una solución agitada de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,200 g) y 2-(3-((4-(2-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenil)acetaldehído (ejemplo 78, etapa j) (0,240 g) en MeOH (10 mL). Después de 1 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,064 g). Después de 1,5 h, se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto puro y se evaporaron al vacío. Se añadió acetonitrilo (200 mL) y se evaporó una solución al vacío a una goma. Se repitió este proceso dos veces. Se añadió dietil éter y se recogió el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 0,15 g.

m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)

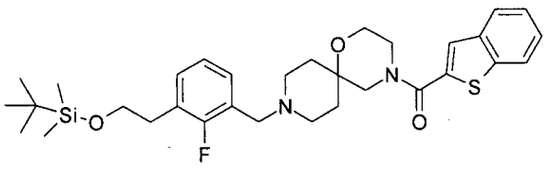
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,28 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,70 (br s, 6H), 3,63 (s, 2H), 3,28 - 2,92 (m, 10H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 4H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 79

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(benzo[b]tiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



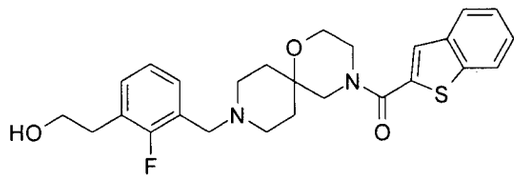
a) Benzo[b]tiofen-2-il(9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,378 g) a una solución agitada de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,186 g), 9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano (ejemplo 78, etapa d) (0,40 g) y trietilamina (0,383 g) en DMF (4 mL). Después de 1 h, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo:trietilamina 7:1:0,5 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,38 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,14 - 8,08 (m, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

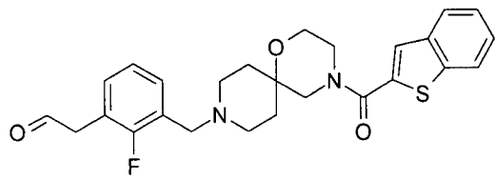
b) Benzo[b]tiofen-2-il(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió TBAF (solución 1M en THF, 2 mL) a una solución de benzo[b]tiofen-2-il(9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 79, etapa a) (0,370 g) en THF (4 mL). Después de 0,5 h, se concentró la solución. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 10:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,26 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,17 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 1H), 3,72 - 3,57 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 4H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H).

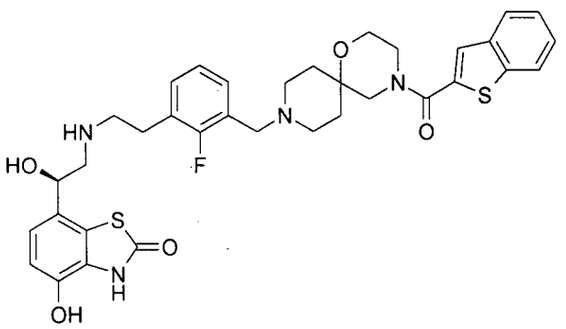
c) 2-(3-((4-(Benzo[b]tiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenil)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,282 g) a una solución agitada de benzo[b]tiofen-2-il(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 79, etapa b) (0,240 g) y ácido trifluoroacético (0,059 mL) en DCM (5 mL). Después de 1 h, se añadió acetato de etilo (30 mL) seguido de una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL). Se agitó bien la mezcla de reacción y se separó. Se lavó la solución de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera. Se añadió ácido acético (0,08 mL) y después se secó la solución con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío (temperatura de baño ~30°C) para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,24 g. Utilizado directamente.

m/z 467 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(benzo[b]tiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



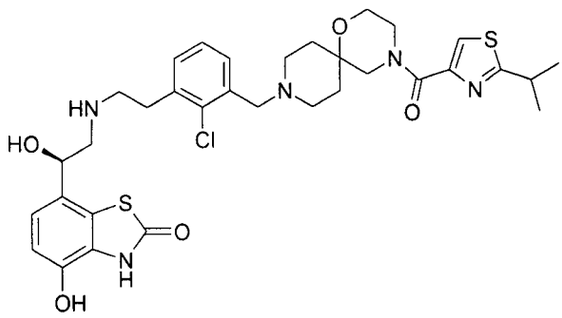
Se añadió ácido acético (0,044 mL) a una solución agitada de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,203 g) y 2-(3-((4-(benzo[b]tiofeno -2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenil)acetaldehído (ejemplo 79, etapa c) (0,240 g) en MeOH (10 mL). Después de 1 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,081 g). Después de 1,5 h, se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente:acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto puro y se evaporaron al vacío. Se añadió acetonitrilo (200 mL) y se evaporó una solución al vacío a una goma. Se repitió este proceso dos veces. Se añadió dietil éter y se recogió el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 0,19 g.

m/z 677 $(M+H)^+$ (APCI)

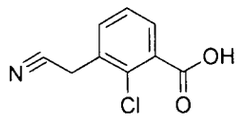
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,28 (s, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 4,2 y 8,56 Hz, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,27 - 2,99 (m, 10H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 80

Ditrifluoroacetato (*R*)-7-(2-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



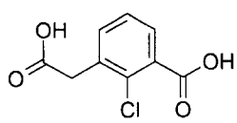
a) Ácido 2-cloro-3-(cianometil)benzoico



Se trató una solución de ácido 3-(bromometil)-2-clorobenzoico (6,39 g) en DMF (75 mL) con una solución de cianuro de potasio (3,34 g) en agua (25 mL) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se descartaron las fases orgánicas, mientras se acidificaba la fase acuosa cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (25 mL), purgando todo el HCN liberado con una solución blanqueadora vía un chorro de nitrógeno. Después de agitarse durante 2 horas, se extrajo la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron entonces con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto del subtítulo como un sólido marrón claro. Rendimiento 4,12 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,73 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H) + 1 protón intercambiable no observado.

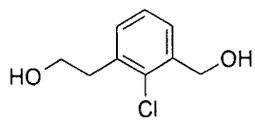
b) Ácido 3-(carboximetil)-2-clorobenzoico



Se añadió hidróxido de potasio (2,976 g) en agua (30 mL) a una suspensión de ácido 2-cloro-3-(cianometil)benzoico (ejemplo 80, etapa a) (4,12 g) en etanol (30 mL) y se calentó la solución resultante a reflujo durante 2 horas y después se dejó enfriar durante la noche. La mezcla se

concentró al vacío para eliminar el etanol y después se diluyó con agua y se lavó dos veces con acetato de etilo. Se descartaron las fases orgánicas mientras se acidificaba la fase acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento 4,11 g. Utilizado directamente.

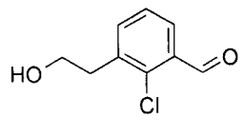
c) 2-(2-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)etanol



Se añadió una solución de complejo de sulfuro de borano-metilo (2M en THF, 20 mL) por porciones durante 5 minutos a una suspensión de ácido 3-(carboximetil)-2-clorobenzoico (ejemplo 80, etapa b) (4,11 g) en THF seco (100 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión efervescente resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se calentó entonces a reflujo durante 60 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la mezcla mediante la adición por porciones de metanol (15 mL) durante 15 minutos. Se diluyó la mezcla con más metanol para dar una solución que entonces se concentró al vacío para dar un jarabe. Se purificó el jarabe mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con metanol al 2% en diclorometano para dar el compuesto bruto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 1,44 g.

m/z 186 (M^+) (EI)

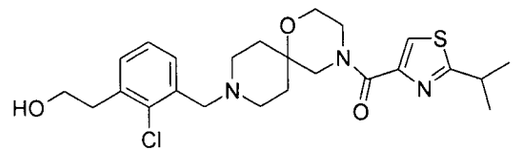
d) 2-Cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído



Se añadió dióxido de manganeso (IV) (1,599 g) a una solución de 2-(2-cloro-3-(hidroximetil)fenil)etanol (ejemplo 80, etapa c) (0,342 g) en DCM (20 mL) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró entonces la mezcla resultante en sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice eluyéndose con acetato de etilo al 25% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco cristalino. Rendimiento 0,223 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,0, 6,4 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 4,9 Hz, 1H).

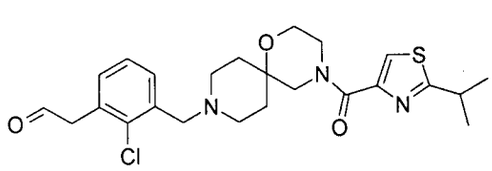
e) (9-(2-Cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se trató una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,325 g) en NMP (3 mL) con ácido acético (0,067 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se concentró entonces una solución de 2-cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído (ejemplo 80, etapa d) (0,217 g) en NMP (4 mL), se agitó la solución resultante durante 1 hora y se trató entonces con triacetoxiborohidruro de sodio (1,025 g). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, entonces se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron entonces con sulfato de magnesio anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyeron con trietilamina:metanol:diclorometano 1:2:97 para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento 0,411 g.

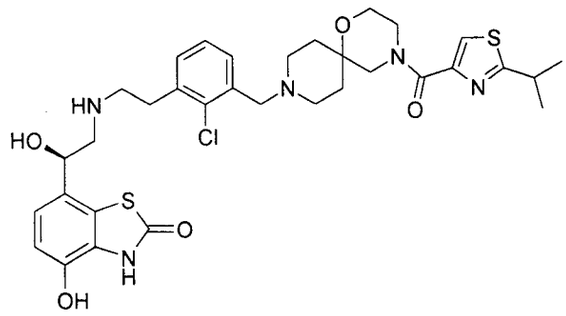
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,36 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,32 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 1,91 (quinteto, J = 7,5 Hz, 1H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

f) 2-(2-Cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se enfrió una solución de (9-(2-cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 80, etapa e) (0,386 g) en DCM (5 mL) en agua helada, se trató con ácido trifluoroacético (0,125 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,519 g) y se eliminó la mezcla del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Se diluyó una solución con una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 minutos. Se extrajo entonces la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se acidificaron con ácido acético (0,1 mL), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto del subtítulo como una goma amarillo claro. Rendimiento 0,494 g. m/z 476 $(M+H)^+$ (APCI)

g) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,181 g) en metanol (2 mL) con ácido acético (0,030 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución de 2-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 80, etapa f) (0,247 g) en metanol (3 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de enfriamiento en agua helada y tratamiento con cianoborohidruro de sodio (0,102 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se añadió más cianoborohidruro de sodio (0,099 g) y se agitó la mezcla durante 4 horas adicionales. Se desactivó la solución mediante la adición de una gota de agua, se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se

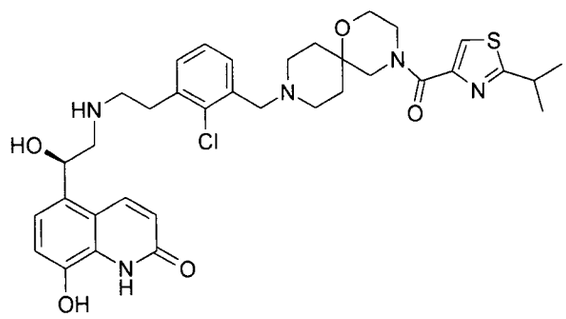
coevaporaron a partir de acetonitrilo tres veces para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con dietil éter para dar un sólido, que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,053 g.

m/z 686/688 $(M+H)^+$ (APCI)

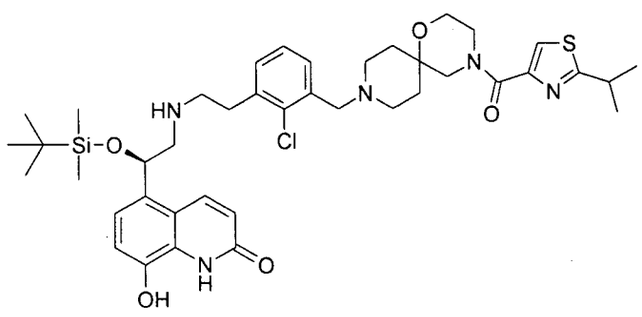
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,91 (br d, J = 26,7 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 - 6,43 (m, 1H), 4,91 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 2H), 3,90 - 3,42 (m, 6H), 3,38 - 3,25 (m, 4H), 3,24 - 3,02 (m, 7H), 2,08 (br d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,92 - 1,54 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

Ejemplo 81

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

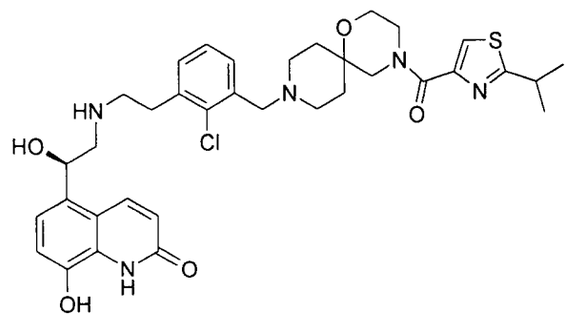


a) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se trató una solución de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,261 g) en metanol (2 mL) con ácido acético (0,030 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución de 2-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 80, etapa f) (0,247 g) en metanol (3 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de enfriamiento en agua helada y tratamiento con cianoborohidruro de sodio (0,102 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más cianoborohidruro de sodio (0,101 g) y se agitó la mezcla una segunda noche. Se concentró entonces la solución en sílice ultrarrápido al vacío y se purificó el polvo resultante mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, y se eluyó con trietilamina:metanol:diclorometano 1:3:96 a 1:5:94 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,130 g. ^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,40 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 6H), 3,72 (s, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 4H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,68 - 2,47 (m, 4H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H), 0,18 (d, J = 4,6 Hz, 6H). No se observaron tres protones intercambiables.

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2-Cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se agitó una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 81, etapa a) (0,124 g) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,051 mL) en THF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (4 mL) y se filtró la solución resultante y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que

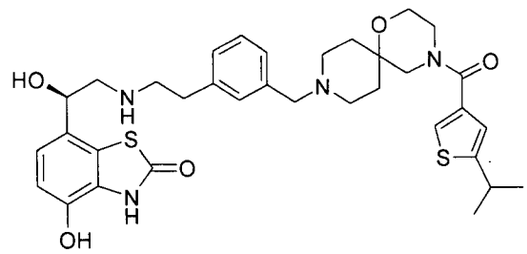
contenían producto al vacío y se coevaporaron a partir de acetonitrilo tres veces para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con dietil éter para dar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un polvo blanco. Rendimiento 0,076 g.

m/z 680/682 $(M+H)^+$ (APCI)

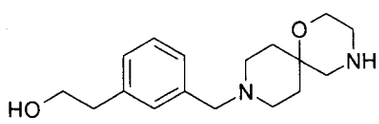
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,17 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,09 (br m, 2H), 3,77 - 3,60 (m, 6H), 3,44 - 2,87 (m, 11H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 82

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-isopropiltiofeno-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 2-(3-(1-Oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenil)etanol

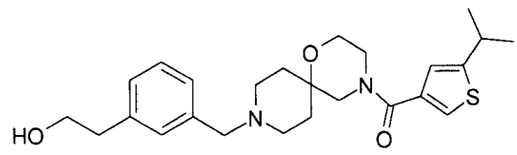


Se añadió una solución de amoníaco "880" (5 mL) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 12, etapa e) (2,02 g) en metanol (25 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 90 min y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 1,44 g.

m/z 291 $(M+H)^+$ (APCI)

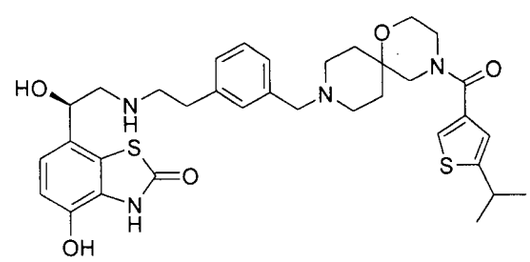
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 3H), 4,34 (s, 1H), 3,61 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,42 - 2,23 (m, 4H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

b) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-3-il)metanona



Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,55 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenil)etanol (ejemplo 82, etapa a) (0,32 g), ácido 5-isopropiltiofeno-3-carboxílico (0,19 g) y trietilamina (0,61 mL) en DMF (7 mL) a 0°C. Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia.
Rendimiento 0,4 g.
m/z 443 $(M+H)^+$ (APCI)

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-isopropiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



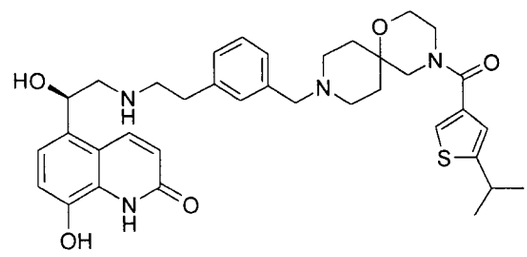
Se añadió ácido trifluoroacético (0,035 mL) a una solución (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-3-il)metanona (ejemplo 82, etapa b) (0,2 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,29 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL), y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL) y se añadió entonces ácido acético (0,026 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,14 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,043 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,07 g.

m/z 651 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,50 - 7,32 (m, 5H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,59 - 3,34 (m, 4H), 3,29 - 2,97 (m, 11H), 2,11 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 83

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-isopropiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



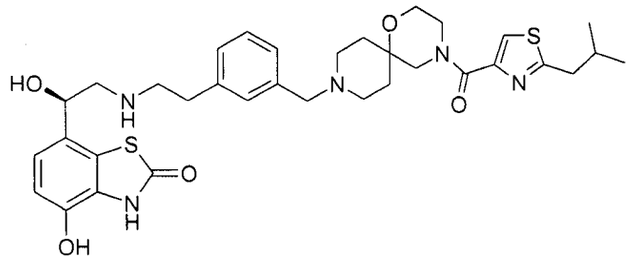
Se añadió TFA (0,04 mL) a una solución (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-3-il)metanona (ejemplo 82, etapa b) (0,2 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la reacción durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,29 g). Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 5 min. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. Se redisolvió el residuo en metanol (5 mL) y se añadió entonces ácido acético (0,03 mL) y (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,15 g) y después se agitó la mezcla durante 5 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,043 g), se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la reacción y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron. Se disolvió el residuo en THF (5 mL), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,22 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se evaporó el disolvente y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con tolueno. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-30% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y trituraron con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,06 g.

m/z 645 $(M+H)^+$ (APCI)

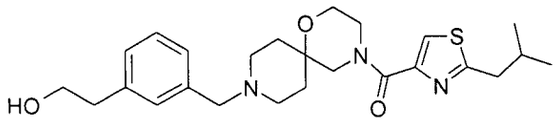
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,17 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,57 - 3,38 (m, 4H), 3,28 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,22 - 2,98 (m, 9H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,81 - 1,62 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 84

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-isobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isobutiltiazol-4-il)metanona

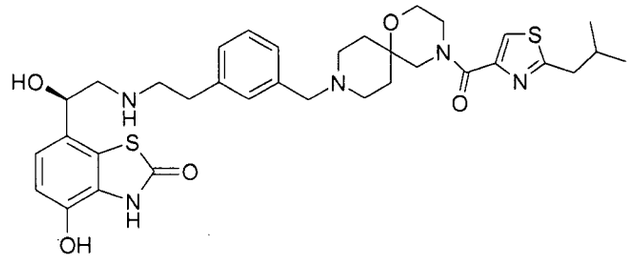


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,34 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenil)etanol (ejemplo 82, etapa a) (0,2 g), ácido 2-isobutiltiazol-4-carboxílico (0,13 g) y trietilamina (0,38 mL) en DMF (7 mL) a 0°C. Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,2 g.

m/z 458 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,99 (s, 1H), 7,26 - 7,03 (m, 4H), 4,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,50 (m, 8H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,71 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,43 - 2,01 (m, 5H), 1,74 - 1,37 (m, 4H), 1,01 - 0,90 (m, 6H).

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-isobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



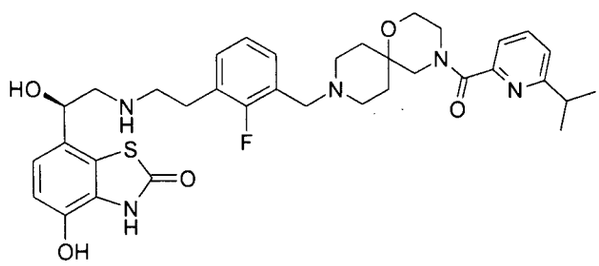
Se añadió ácido trifluoroacético (0,032 mL) a (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isobutiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 84, etapa a) (0,19 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,26 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL) y se añadió entonces ácido acético (0,024 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,11 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,04 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,1 g.

m/z 666 $(M+H)^+$ (APCI)

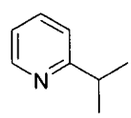
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 6H), 3,28 - 2,96 (m, 10H), 2,88 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,84 - 1,64 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 85

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(6-isopropilpicolinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 2-Isopropilpiridina

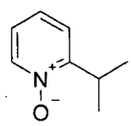


Se añadió una solución de butillitio (1,6M en hexanos, 50 mL) por goteo durante 20 min a una solución de 2-etilpiridina (9,34 mL) en tetrahidrofurano (50 mL) a -70°C. Se agitó la mezcla durante 2 h y se añadió entonces yoduro de metilo (5 mL) por goteo durante 15 min. La suspensión anaranjada resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con dietiléter (100 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó entonces con sulfato de sodio, se filtró y evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 9,1 g.

m/z 122 $(M+H)^+$ (APCI).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 - 8,52 (m, 1H), 7,60 (td, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,09 (ddd, J = 7,4, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 3,06 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

b) 1-óxido de 2-isopropilpiridina

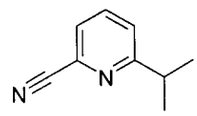


Se añadió MCPBA (22,0 g) a una solución de 2-isopropilpiridina (ejemplo 85, etapa a) (9,1 g) en DCM (250 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 3 h. Se lavó la mezcla de reacción con una solución de bicarbonato de sodio saturada (4 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó entonces con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a metanol al 10% en gradiente de acetato de etilo. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 3,9 g.

m/z 138 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,23 (dd, J = 6,2, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 3,56 (septeto, J = 7 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 7 Hz, 6H).

c) 6-Isopropilpicolinonitrilo

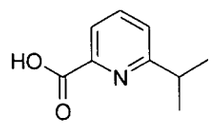


Se añadió cianuro de trimetilsililo (1,53 mL) a una solución de 1-óxido de 2-isopropilpiridina (ejemplo 85, etapa b) (1,3 g) en DCM (40 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se añadió cloruro de dietilcarbamoilo (1,2 mL) y se agitó la mezcla durante 3 días. Se añadió una solución de carbonato de potasio acuosa (10%, 40 mL) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 40 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 3:1 isohexano:acetato de etilo. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 1,23 g.

m/z 147 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 3,11 (septeto, J = 6,7 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

d) Ácido 6-isopropilpicolínico

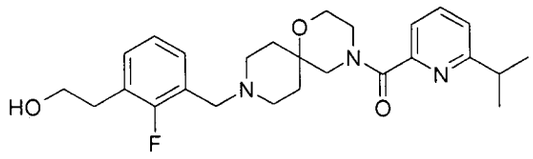


Se añadió ácido clorhídrico concentrado (15 mL) a una solución de 6-isopropilpicolinonitrilo (ejemplo 85, etapa c) (1,23 g) en metanol (30 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 17 h y se dejó enfriar a RT. Se vertió prudentemente la mezcla en una solución de hidróxido de sodio (10M, 50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la reacción y se ajustó el pH a 5 utilizando una solución de HCl 2M. Se extrajo la mezcla acuosa con cloroformo (3 x 100 mL). Se combinaron las soluciones orgánicas, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,94 g.

m/z 166 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 3,05 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

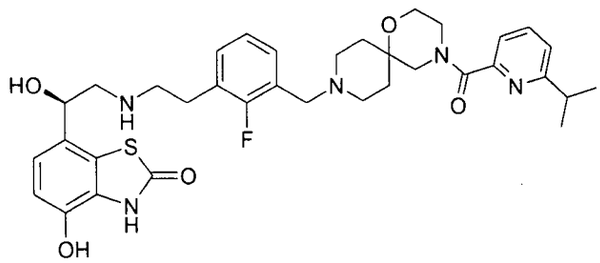
e) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(6-isopropilpiridin-2-il)metanona



Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,20 g) a una solución de 9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano (ejemplo 78, etapa d) (0,17 g), ácido 6-isopropilpicolínico (ejemplo 85, etapa d) (0,07 g) y trietilamina (0,22 mL) en DMF (7 mL) a 0°C. Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en THF (10 mL) y se añadió una solución de TBAF en THF (1M, 0,8 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h y se evaporó el disolvente. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (50 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,2 g.

m/z 456 $(M+H)^+$ (APCI)

f) Ditrifluoroacetato (*R*)-7-(2-(2-fluoro-3-((4-(6-isopropilpicolinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió TFA (0,034 mL) a una solución de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(6-isopropilpiridin-2-il)metanona (ejemplo 85, etapa e) (0,2 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,28 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), se añadió entonces ácido acético (0,025 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,12 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,04 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol: amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,057 g.

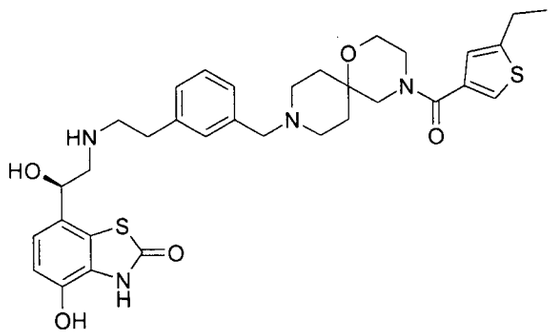
m/z 664 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,81 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,21 (m, 5H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,97 - 4,82 (m, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H),

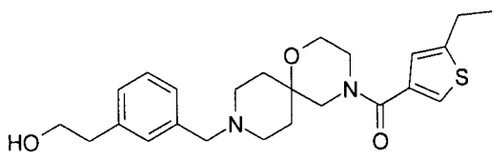
3,77 - 3,47 (m, 6H), 3,29 - 2,99 (m, 11H), 2,11 - 1,62 (m, 4H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 86

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

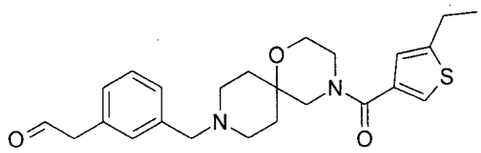


a) (5-Etiltiofen-3-il)(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió HATU (0,209 g) a una solución agitada de ácido 5-etiltiofeno -3-carboxílico (0,086 g), 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenil)etanol (ejemplo 82, etapa a) (0,160 g), y trietilamina (0,3 mL) en DMF (2 mL). Después de 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con salmuera (2 x 25 mL). Se evaporó la capa de acetato de etilo al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 10:1 proporcionó el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,18 g. ^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,52 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 4,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 4H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,81 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

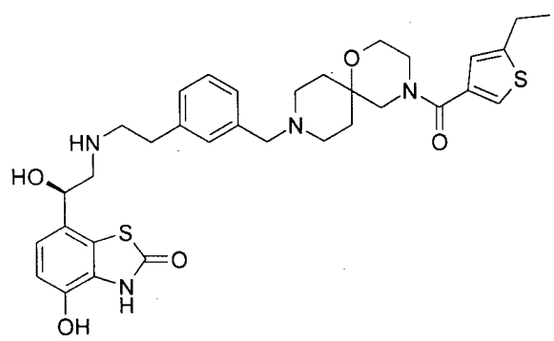
b) 2-(3-((4-(5-Etiltiofeno-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,232 g) a una solución agitada de (5-etiltiofen-3-il)(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 86, etapa a) (0,180 g) y ácido trifluoroacético (0,042 mL) en DCM (5 mL). Después de 1 h, se añadió acetato de etilo (30 mL) seguido de una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL). Se agitó bien la mezcla de reacción y se separó. Se lavó la solución de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera. Se añadió ácido acético (0,08 mL), se secó la solución con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío (temperatura de baño ~30°C) para dar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,17 g. Utilizado directamente.

m/z 427 $(M+H)^+$ (APCI)

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

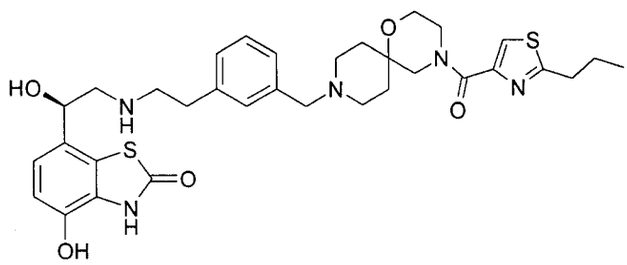


Se añadió ácido acético (0,036 mL) a una solución agitada de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,166 g) y 2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 86, etapa b) (0,180 g) en metanol (8 mL). Después de 1 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,080 g). Después de 1,5 h, se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto puro y se evaporaron al vacío. Se añadió acetonitrilo (200

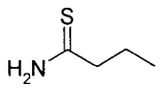
mL) y se evaporó una solución al vacío para dar una goma. Se repitió este proceso dos veces. Se añadió dietil éter y se recogió el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,13 g.
m/z 637 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,37 (s, 1H), 7,51 - 7,30 (m, 5H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,71 - 3,31 (m, 8H), 3,29 - 2,93 (m, 8H), 2,81 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 2,15 - 1,91 (m, 2H), 1,75 - 1,51 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H). 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 87

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-propiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona

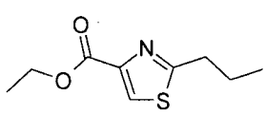


a) Butanotioamida



Se añadió pentasulfuro fosforoso (3 g) a una suspensión de butiramida (5 g) en MTBE (300 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 3 h. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó la almohadilla de filtro con MTBE (100 mL). Se evaporó el filtrado combinado y se evaporaron los lavados para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 5,2 g.
^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 2,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

b) 2-propiltiazol-4-carboxilato de etilo

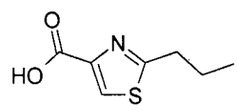


Se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (6,32 mL) a una solución de butanotioamida (ejemplo 87, etapa a) (5,2 g) en etanol (100 mL) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 mL) y una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada (100 mL). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, (100 mL) se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano:acetato de etilo 10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 5,24 g.

m/z 200 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8,05 (s, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

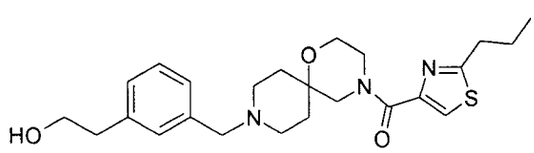
c) Ácido 2-propiltiazol-4-carboxílico



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (4,4 g) a una solución de 2-propiltiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 87, etapa b) (5,24 g) en una mezcla de THF (80 mL) y agua (20 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se acidificó la reacción con ácido clorhídrico concentrado y se evaporaron los volátiles. Se saturó la mezcla acuosa resultante con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 2,5 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

d) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-propiltiazol-4-il)metanona

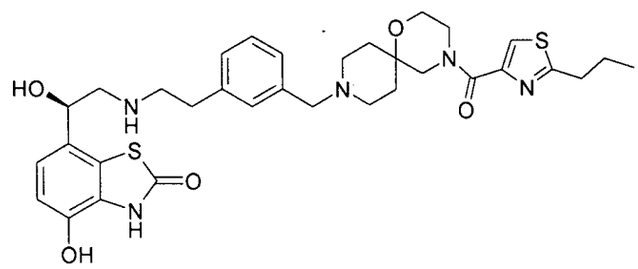


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,24 g) a una solución de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenil)etanol (ejemplo 82, etapa a) (0,14 g), ácido 2-propiltiazol-4-carboxílico (ejemplo 87, etapa c) (0,084 g) y trietilamina (0,27 mL) en DMF (7 mL) a 0°C. Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo:trietilamina 47,5:47,5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se añadió tolueno (200 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma limpia. Rendimiento 0,14 g.

m/z 444 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 3H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 8H), 3,41 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 - 2,23 (m, 4H), 1,82 - 1,64 (m, 4H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-propiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió TFA (0,023 mL) a una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-propiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 87, etapa d) (0,13 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,19 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al

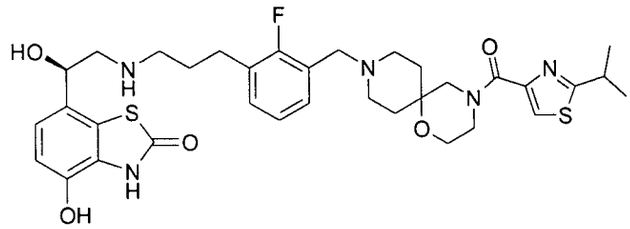
vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL) y se añadió entonces ácido acético (0,017 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,077 g); después, se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,028 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,09 g.

m/z 652 $(M+H)^+$ (APCI)

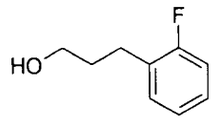
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,29 (s, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 4H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 6H), 3,30 - 2,94 (m, 12H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 4H), 1,01 - 0,92 (m, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 88

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)propilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 3-(2-Fluorofenil)propan-1-ol

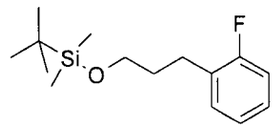


Se añadió una solución de complejo de dimetilsulfuro de borano (2M en THF, 27,6 mL) por goteo a una solución de ácido 3-(2-fluorofenil)propanoico (3,09 g) en tetrahidrofurano (25 mL) y se dejó

calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción con metanol y, al cesar el burbujeo, se evaporó. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de isohexano:acetato de etilo 4:1 a 1:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 2,72 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 - 7,13 (m, 2H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

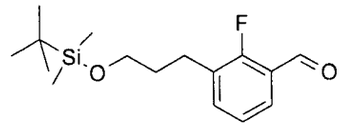
b) (3-(2-fluorofenil)propoxi)dimetilsilano de terc-butilo



Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (3,19 g) a una solución de imidazol (3,6 g) y se enfrió 3-(2-fluorofenil)propan-1-ol (ejemplo 88, etapa a) (2,72 g) en DMF seca (30 mL) en un baño helado. Después de 45 min, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (3 x 100 mL) y se evaporó. Se purificó la goma resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 4,4 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 - 7,09 (m, 2H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

c) 3-(3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propil)-2-fluorobenzaldehído

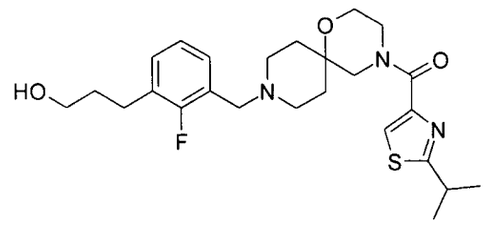


Se añadió (3-(2-fluorofenil)propoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (ejemplo 88, etapa b) (4,4 g) por goteo durante 5 min a una solución de *sec*-butillitio (1,4M en ciclohexano, 11,7 mL) y 1,1,4,7,7-pentametildietilentriamina (3,4 mL) en THF (25 mL) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h, se añadió entonces DMF (6,4 mL) con prudencia y se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción con agua (100 mL) y se añadió acetato de etilo (250 mL). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (2 x 100 mL), una solución de HCl 2M (2 x 50 mL) y salmuera (100 mL), se secaron entonces con

sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron . Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con isohexano a gradiente de éter al 10% en isohexano. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 1 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,48 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

d) (9-(2-Fluoro-3-(3-hidroxipropil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

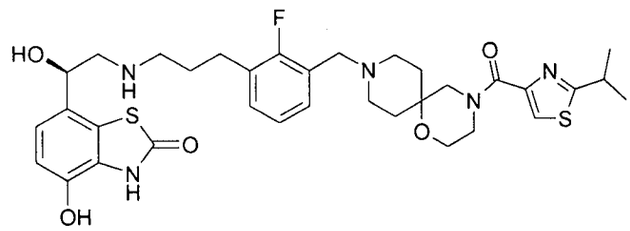


Se añadió 3-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)-2-fluorobenzaldehído (ejemplo 88, etapa c) (0,15 g) a una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,19 g) y ácido acético (0,03 mL) en *N*-metil-2-pirrolidinona (10 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 15 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,16 g) y se agitó la mezcla durante la noche. Se vertió la reacción en una mezcla de una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada (20 mL) y agua (100 mL). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (50 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. Se redisolvió el residuo en THF (10 mL) y se añadió una solución de TBAF (1M en THF, 1,52 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con gradiente de isohexano:acetato de etilo 4:1 + trietilamina al 5% a acetato de etilo + trietilamina al 5%. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,22 g.

m/z 476 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,99 (s, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 4,48 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,38 (m, 10H), 2,62 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,13 (m, 4H), 1,74 - 1,44 (m, 6H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 6H). Un protón oscurecido por un pico de agua.

e) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)propilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,032 mL) a una solución de (9-(2-fluoro-3-(3-hidroxipropil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 88, etapa d) (0,2 g) en DCM (5 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió entonces periodinano de Dess-Martin (0,27 g). Se dejó calentar la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces una mezcla de una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL), una solución de bicarbonato de sodio saturada (5 mL) y se añadió entonces acetato de etilo (20 mL) y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se acidificaron con unas pocas gotas de ácido acético, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (5 mL), se añadió entonces ácido acético (0,024 mL) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,11 g) y se agitó la mezcla durante 5 min antes de enfriamiento en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,040 g), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94,5:5:0,5 a 89:10:1. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se realizó la purificación adicional por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,14 g.

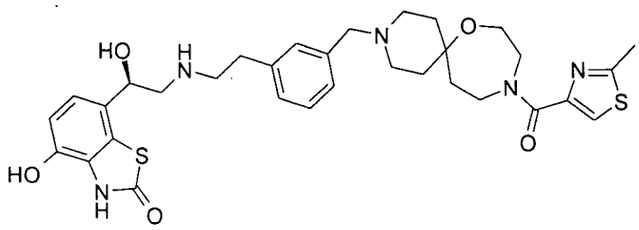
m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,25 (s, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 6,82 - 6,70 (m, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 4,39 - 4,24 (m,

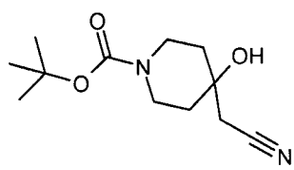
2H), 3,77 - 3,58 (m, 6H), 3,34 - 2,94 (m, 9H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 2,10 - 1,70 (m, 6H), 1,41 - 1,27 (m, 6H) y 5 intercambiables no observados.

Ejemplo 89

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((10-(2-metiltiazol-4-carbonil)-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecan-3-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



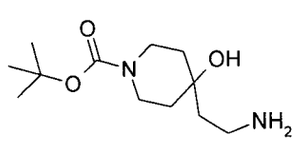
a) 4-(Cianometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se trató una solución de 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (2 g) en DMF (20 mL) con cianuro de potasio (0,672 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 4 días. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 60% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,18 g.

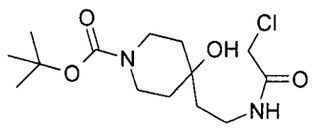
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

b) 4-(2-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se hidrogenó una solución de 4-(cianometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 89, etapa a) (1,4 g) en una mezcla de etanol (20 mL) y ácido acético (20 mL) a una presión de hidrógeno de 4 atmósferas en presencia de óxido de platino (IV) (0,25 g) durante 4 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se dividió el residuo entre NaOH acuoso diluido y acetato de etilo y se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,1 g. Utilizado directamente.

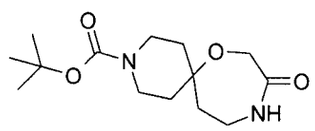
c) 4-(2-(2-cloroacetamido)etil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió cloruro de acetilo (0,483 mL) por goteo durante 10 minutos a una mezcla vigorosamente agitada a 0°C de 4-(2-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo(ejemplo 89, etapa b) (1,1 g) en acetato de etilo (25 mL) y carbonato de potasio (1,77 g) disuelta en agua (20 mL). Se agitó entonces la mezcla a 0°C durante 45 minutos antes de extraerse con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 0,9 g.

m/z 319 $(M-H)^-$ (APCI)

d) 9-oxo-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

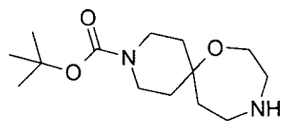


Se añadió una solución de 4-(2-(2-cloroacetamido)etil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 89, etapa c) (0,3 g) en THF seco (18 mL) por goteo durante 6 horas a una mezcla en reflujo de terc-butóxido de potasio (1M en *terc*-butanol, 3 mL) y THF seco (60 mL). Al final de la adición, se calentó la mezcla a reflujo durante otros 15 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica con

sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. La trituración con dietiléter proporcionó el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,117 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,67 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,57 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 9,6, 4,2 Hz, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,37 - 1,32 (m, 2H).

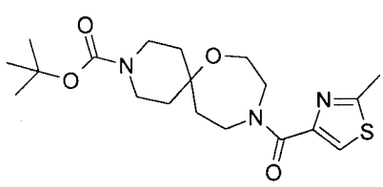
e) 7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió complejo de sulfuro de borano-metilo (2M en THF, 2,88 mL) a una solución de 9-oxo-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 89, etapa d) (0,41 g) en THF seco (40 mL) y se calentó la mezcla de reacción entonces a 70°C durante 30 minutos bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se desactivó con metanol. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo en metanol (100 mL). Se añadió *N1,N2*-dimetiletano-1,2-diamina (1,0 g) y se calentó la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante 16 h. Se añadió más *N1,N2*-dimetiletano-1,2-diamina (1,0 g) y el reflujo continuó durante 16 h. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con tolueno. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 6% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,176 g.

m/z 271 $(M+H)^+$ (APCI)

f) 10-(2-metiltiazol-4-carbonil)-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

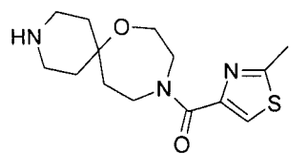


Se añadió HATU (0,322 g) en una porción a una solución a 0°C de 7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 89, etapa e) (0,176 g) y ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (0,093 g) y trietilamina (0,36 mL) en DMF (10 mL). Se agitó entonces la

mezcla a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y salmuera. Se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 210 mg.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,78 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,65 - 3,62 (m, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,85 - 1,81 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,38 - 1,33 (m, 2H).

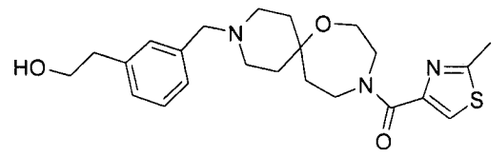
g) Trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecan-10-il)metanona



Se trató una solución de 10-(2-metiltiazol-4-carbonil)-7-oxa-3,10-diazaspiro[5.6]dodecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 89, etapa f) (0,21 g) en DCM (10 mL) con ácido trifluoroacético (10 mL) y se dejó reposar la solución a 20°C durante 25 minutos. Se añadió tolueno (40 mL) y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,21 g.

m/z 296 $(M+H)^+$ (APCI)

h) (3-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecan-10-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona

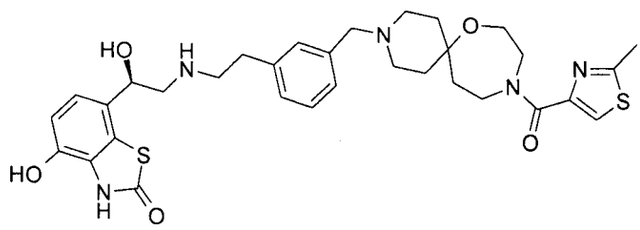


Se trató una solución de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecan-10-il)metanona (ejemplo 89, etapa g) (0,21 g) en acetonitrilo (15 mL) con trietilamina (0,214 mL) seguido de 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (ejemplo 6, etapa a) (0,121 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 20°C. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se dividió el residuo entre DCM y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se reextrajo la capa acuosa dos veces con DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, se filtraron y se

eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 6% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,21 g.

m/z 430 $(M+H)^+$ (APCI)

i) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((10-(2-metiltiazol-4-carbonil)-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecan-3-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (3-(3-(2-hidroxietil)bencil)-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,6]dodecan-10-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 89, etapa h) (0,21 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,038 mL) seguido de Periodinano de Dess-Martin (0,311 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron. Se añadió ácido acético (0,028 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,193 g) y ácido acético (0,028 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,061 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las

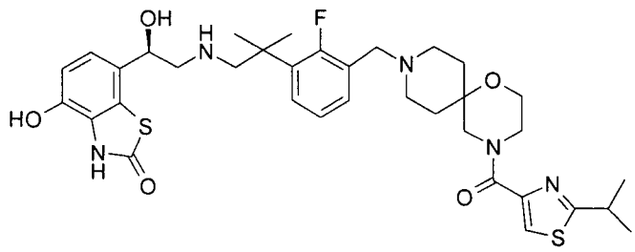
fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento de 0,145 g.

m/z 638 $(M+H)^+$ (APCI)

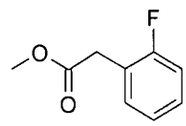
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,94 - 4,89 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,68 - 3,64 (m, 2H), 3,25 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,20 - 2,99 (m, 8H), 2,66 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 90

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



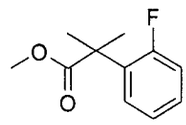
a) 2-(2-fluorofenil)acetato de metilo



Se trató una solución de ácido 2-(2-fluorofenil)acético (9,6 g) en metanol (200 mL) con cloruro de trimetilsililo (10 mL) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 9,7 g.

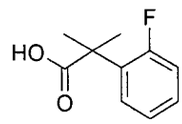
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).

b) 2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo



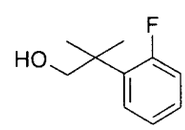
A una solución de yodometano (3,2 mL) en DMF seca (80 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60%, 2 g) seguido de 2-(2-fluorofenil)acetato de metilo (ejemplo 90, etapa a) (2,75 g). Se dejó calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se desactivó la reacción mediante la adición cuidadosa de cloruro de amonio acuoso saturado (120 mL). Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 8% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,6 g.
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

c) Ácido 2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanoico



Se añadió una solución de hidróxido de sodio (1 g) en agua (50 mL) a una solución de 2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo (ejemplo 90, etapa b) (2,6 g) en metanol (50 mL) y THF (50 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 40 horas. Se eliminaron los orgánicos a presión reducida y se lavó la solución acuosa remanente con acetato de etilo. Se enfrió la capa acuosa y se acidificó mediante la adición de HCl concentrado. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera antes de secarse con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,5 g.
m/z 181 $(M-H)^-$ (APCI)

d) 2-(2-Fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol

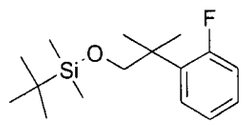


Se añadió sulfuro de borano-metilo (2M en THF, 12,35 mL) por goteo a una solución de ácido 2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanoico (ejemplo 90, etapa c) (1,5 g) en THF (30 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 8 horas. Se desactivó la mezcla mediante la adición cuidadosa de

metanol hasta que cesó la evolución de gas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con tolueno. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 30% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,3 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 6,4, 1,0 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 1,0 Hz, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

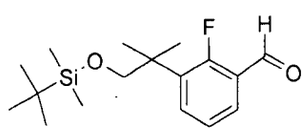
e) (2-(2-fluorofenil)-2-metilpropoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo



Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,4 g) por porciones a una solución agitada de 2-(2-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (ejemplo 90, etapa d) (1,3 g) e imidazol (0,631 g) en DMF (7 mL) a 20°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución isohexano al 100% a dietil éter al 1% en isohexano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,4 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,29 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), -0,06 (s, 6H).

f) 3-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-fluorobenzaldehído

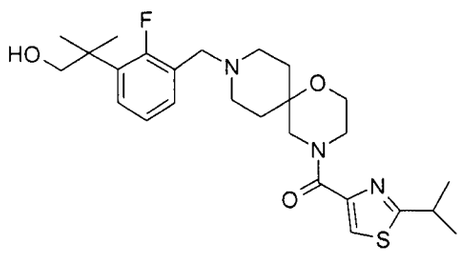


Se añadió *sec*-butillitio (1,4M en ciclohexano, 3,54 mL) a tetrahidrofurano seco (10 mL) bajo nitrógeno y se enfrió la solución a -78°C. Se añadió *N1*-(2-(dimetilamino)etil)-*N1*,*N2*,*N2*-trimetiletano-1,2-diamina (0,859 g) lentamente por goteo. Se añadió entonces una solución de (2-

(2-fluorofenil)-2-metilpropoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo(ejemplo 90, etapa e) (1,4 g) en tetrahidrofurano seco (3 mL) por goteo durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a -78°C. Se añadió DMF (2,69 mL) por goteo durante 5 minutos y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se desactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y se lavó el orgánico tres veces con agua y después dos veces con HCl 2M y dos veces con agua y después salmuera y se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución acetato de etilo al 1 a 5% en isohexano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,98 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,6$_{3-7}$,58 (m, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,39 (d, J = 1,3 Hz, 6H), 0,79 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

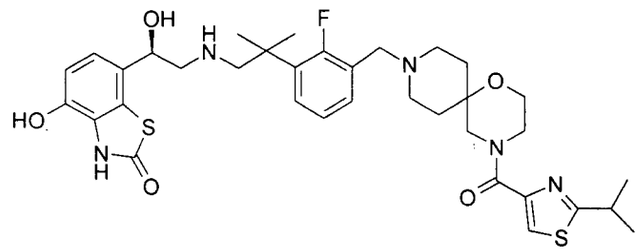
g) (9-(2-Fluoro-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,502 g) a una solución agitada a 0°C de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,668 g) y 3-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-fluorobenzaldehído (ejemplo 90, etapa f) (0,49 g) y ácido acético (0,090 mL) en NMP (20 mL). Se agitó entonces la mezcla de reacción a 20°C durante 18 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió la goma resultante en THF (20 mL) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 3,16 mL). Se dejó reposar la solución a 20°C durante 8 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida, gradiente de elución metanol al 0 a 1% en diclorometano con trietilamina al 1%. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,63 g.

m/z 490 $(M+H)^+$ (APCI)

h) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (9-(2-fluoro-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 90, etapa g) (0,21 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,033 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,273 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,025 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,169 g) y ácido acético (0,025 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,054 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,125 g.

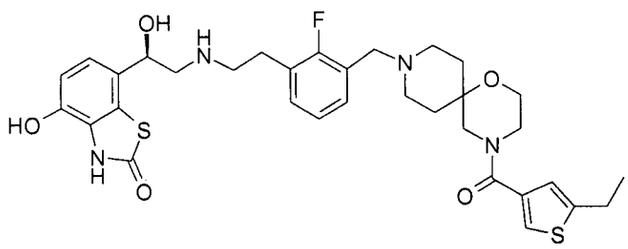
m/z 698 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,97 - 4,91 (m, 1H), 4,31 (s, 2H),

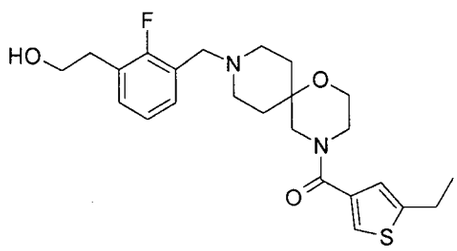
3,70 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 91

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



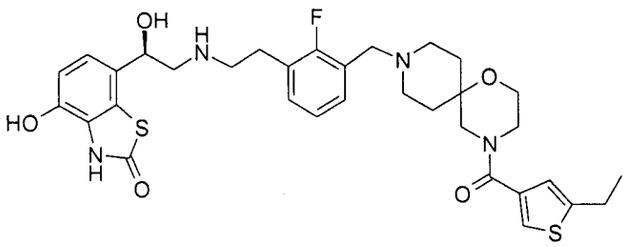
a) (5-Etiltiofen-3-il)(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió HATU (0,316 g) en una porción a una solución a 0°C de 9-(3-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano (ejemplo 78, etapa d) (0,271 g) y ácido 5-etiltiofeno -3-carboxílico (0,1 g) y trietilamina (0,36 mL) en DMF (10 mL). Se agitó entonces la mezcla a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en THF (20 mL) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 1,921 mL). Se dejó reposar la mezcla de reacción a 20°C durante 18 horas y se eliminó entonces el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2%

en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,12 g.
m/z 447 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (5-etiltiofen-3-il)(9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 91, etapa a) (0,12 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,021 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,171 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,015 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,106 g) y ácido acético (0,015 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,034 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las

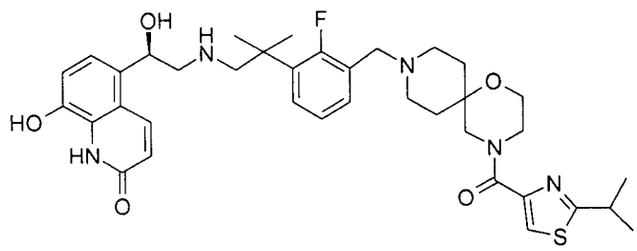
fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,095 g.

m/z 655 $(M+H)^+$ (APCI)

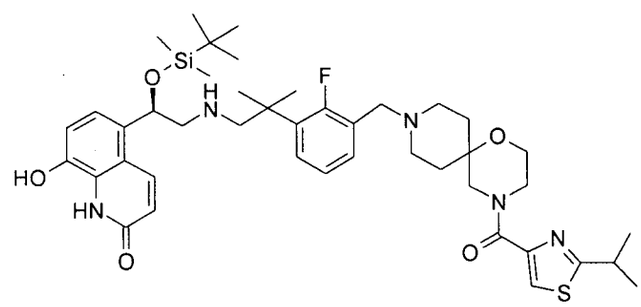
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,24 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,18 - 3,03 (m, 8H), 2,81 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 92

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



a) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

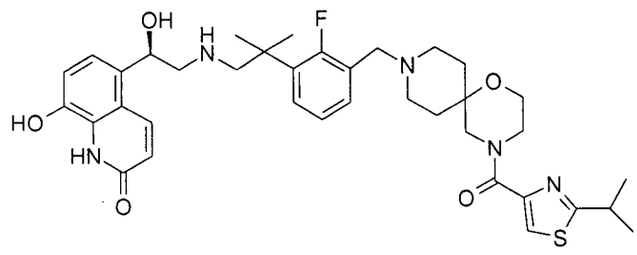


Se trató una solución de (9-(2-fluoro-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 90, etapa g) (0,21 g) en DCM (20 mL) con ácido trifluoroacético (0,033 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin

(0,236 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL), y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,025 ml) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,186 g) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,136 g) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 9% en diclorometano con amoníaco "880" acuoso al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,28 g.

m/z 806 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



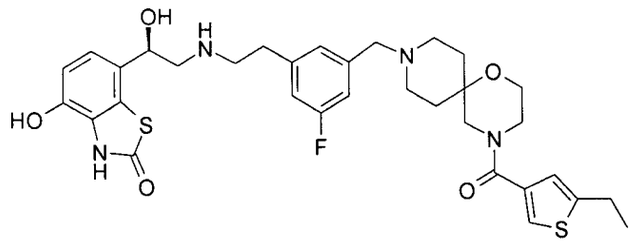
Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,074 mL) en metanol (2 mL) a una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(2-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 92, etapa a) (0,28 g) en THF (8 mL) y se dejó reposar la mezcla de reacción a 20°C durante 18 horas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,175 g.

m/z 692 $(M+H)^+$ (APCI)

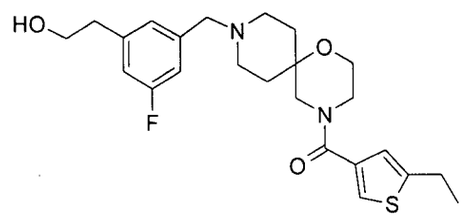
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,14 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,40 - 5,34 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 3,33 - 3,18 (m, 3H), 3,15 - 3,06 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,34 (d, J = 7,8 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 93

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



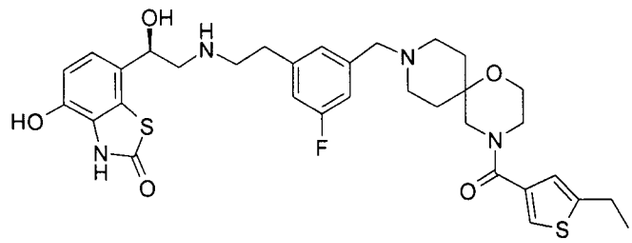
a) (5-Etiltiofen-3-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió HATU (0,449 g) en una porción a una solución a 0°C de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenil)etanol (ejemplo 55, etapa c) (0,28 g) y ácido 5-etiltiofeno -3-carboxílico (0,142 g) y trietilamina (0,506 mL) en DMF (10 mL). Se agitó entonces la mezcla a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,21 g.

m/z 447 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



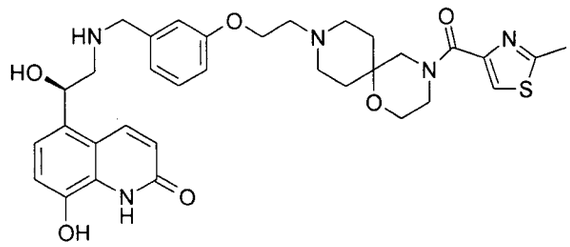
Se trató una solución de (5-etiltiofen-3-il)(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 93, etapa a) (0,21 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,036 mL) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,299 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,027 mL) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,185 g) y ácido acético (0,027 mL) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,059 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,115 g.

m/z 655 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,26 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,27 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,19 - 3,00 (m, 8H), 2,81 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 94

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



Se añadió 3-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)benzaldehído (ejemplo 10, etapa b) (0,24 g) a una mezcla de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,187 g) y ácido acético (0,032 mL) en metanol (2 mL). Se agitó la mezcla durante 30 min y después se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro de sodio (0,178 g) y se agitó la mezcla durante 2 h y se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (50 mL) y tampón pH 7.2 (50 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron . Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 92:8:0,8. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL). Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,091 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 5 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto al vacío y se trituró el residuo con dietiléter para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

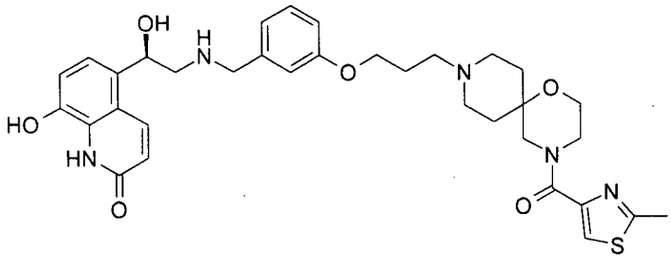
Rendimiento 0,15 g.

m/z 634 $(M+H)^+$ (APCI)

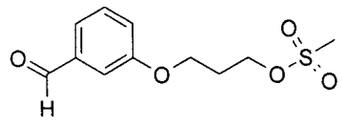
^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,09 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 - 6,94 (m, 5H), 6,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 6H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 95

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-(3-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)bencilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



a) Metanosulfonato de 3-(3-formilfenoxi)propilo

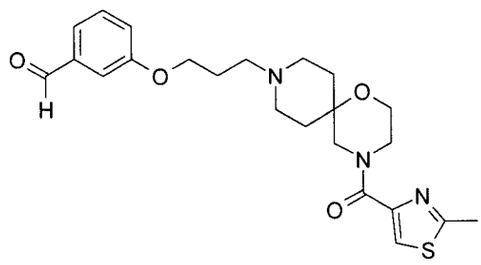


Se añadió 3-bromo-1-propanol (3,94 mL) y carbonato de potasio (6,22 g) a 3-hidroxibenzaldehído (5 g) en acetonitrilo (100 mL). Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 5 horas bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio acuoso diluido helado. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (30 mL) y se trató con trietilamina (5,7 mL). Se enfrió una solución a 0°C y se trató por goteo con cloruro de metanosulfonilo (3,2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la mezcla dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo

al 33% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 5,20 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,39 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 4,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,30 - 2,23 (m, 2H).

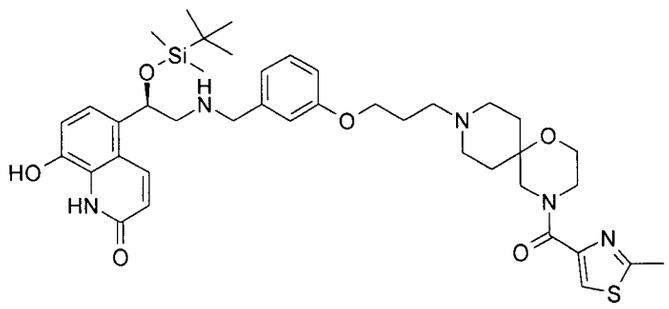
b) 3-(3-(4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)benzaldehído



Se calentó una solución de metanosulfonato de 3-(3-formilfenoxi)propilo (ejemplo 95, etapa a) (0,209 g) y trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,32 g) y trietilamina (0,282 mL) en acetonitrilo (10 mL) a 65°C durante 18 horas. Se evaporó el disolvente por filtración a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2% y trietilamina al 1% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,157 g.

m/z 444 $(M+H)^+$ (APCI)

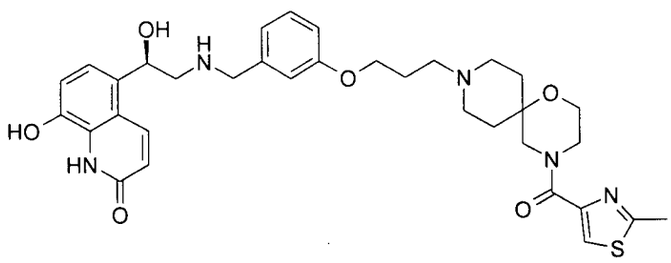
c) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-(3-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)bencilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,113 g) en una porción a una solución agitada a 0°C de 3-(3-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)benzaldehído (ejemplo 95, etapa b) (0,157 g), (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,118 g) y ácido acético (0,020 mL) en metanol (7 mL). Se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 2 horas. Se evaporó la mayoría del metanol a presión reducida y se dividió el residuo entre acetato de etilo y tampón fosfato acuoso (pH = 7,2), se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 8% y amoníaco "880" acuoso al 1% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,160 g.

m/z 762 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-(3-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)bencilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



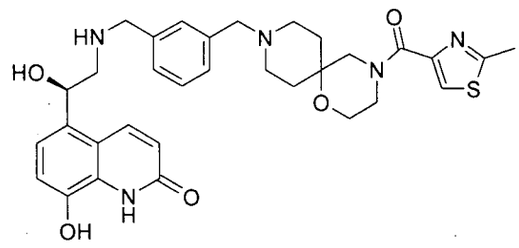
Se trató una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-(3-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)bencilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 95, etapa c) (0,160 g) en THF (2 mL) con trihidrofluoruro de trietilamina (0,041 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 18 horas a 20°C. Se evaporó el disolvente por filtración y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente:acetonitrilo al 5-35% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,081 mg.

m/z 648 $(M+H)^+$ (APCI)

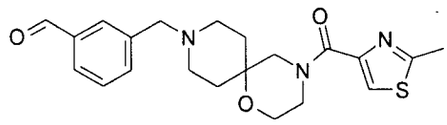
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10,75 - 10,43 (m, 2H), 10,00 - 9,74 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 3H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,83 - 3,16 (m, 10H), 3,08 - 2,90 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 4H), 1,83 - 1,66 (m, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

Ejemplo 96

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)bencilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



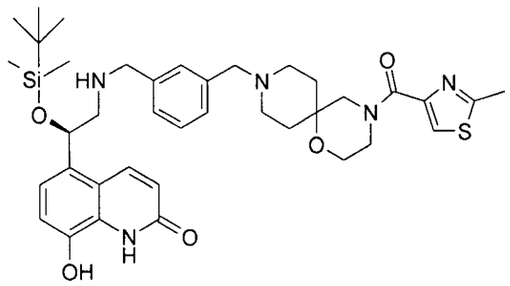
a) 3-((4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)benzaldehído



Se agitó una solución de trifluoroacetato de (2-metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 4, etapa h) (0,408 g), 3-(bromometil)benzaldehído (0,205 g) y trietilamina (0,36 mL) en acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la solución al vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó entonces con sulfato de magnesio anhidro y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,325 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 10,01 (s, 1H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,46 (m, 8H), 2,68 (s, 3H), 2,44 - 2,29 (m, 4H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,61 - 1,46 (m, 2H).

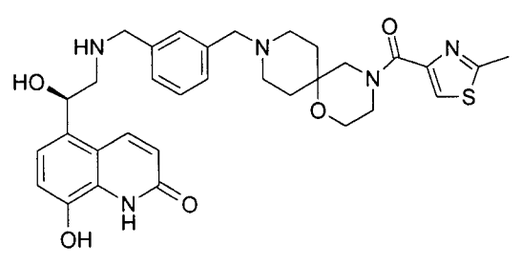
b) (*R*)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)bencilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se agitó una solución de 3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)benzaldehído (ejemplo 96, etapa a) (0,303 g), (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,330 g) y ácido acético (0,043 mL) en metanol (5 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se enfrió en un baño de agua helada bajo nitrógeno y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,243 g) en una porción. Se agitó la mezcla en agua helada durante 2 horas, entonces se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo. Se disolvieron todos los residuos gomosos insolubles en metanol. Se lavaron las fases de acetato de etilo combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se combinaron con la solución de metanol. Se purificó todo mediante cromatografía ultrarrápida en sílice y se eluyó con trietilamina:metanol:diclorometano 1:7:92 para dar el producto del subtítulo ligeramente impuro como una espuma amarilla. Rendimiento 0,324 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,35 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 7,3, 4,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,70 (m, 8H), 3,57 (s, 2H), 3,02 (dd, J = 12,3, 7,4 Hz, 1H), 2,91 - 2,77 (m, 4H), 2,56 - 2,43 (m, 4H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,00 (s, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)bencilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



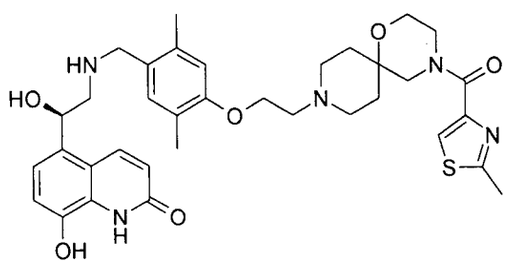
Se agitó una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)bencilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 96, etapa b) (0,320 g) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,15 mL) en THF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo (3 ml) y agua (1 ml) y se purificó la solución resultante mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se coevaporaron a partir de acetonitrilo tres veces para dar una espuma blanca. Se trituró la espuma con dietil éter para dar un sólido, que se eliminó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un polvo blanco. Rendimiento 0,264 g.

m/z 604 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 4H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 4H), 3,74 - 3,57 (m, 6H), 3,23 - 2,98 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,85 - 1,65 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 97

Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(2-(2,5-dimetil-4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se añadió 2,5-dimetil-4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)benzaldehído (ejemplo 18, etapa f) (0,08 g) a una mezcla de (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,088 g) y ácido acético (0,010 mL) en metanol (2 mL). Se agitó la mezcla durante 30 min y se enfrió en un baño helado. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,016 g) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de DCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 95:5:0,5 a 92:8:0,8. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron al vacío. Se redisolvió el residuo en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,028 mL) y se agitó la mezcla

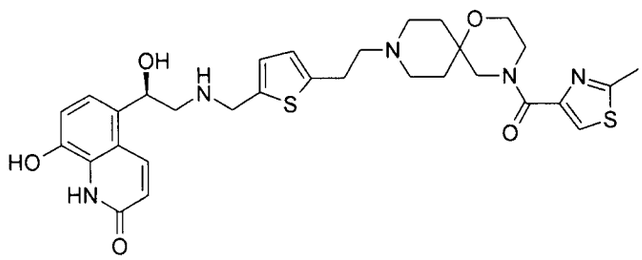
durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron al vacío y se trituró el residuo con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,07 g.

m/z 662 $(M+H)^+$ (APCI)

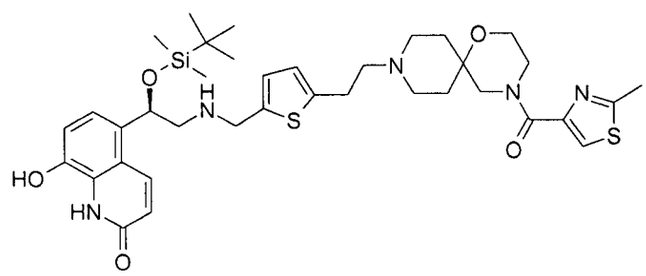
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,12 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,51 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,25 - 4,13 (m, 2H), 3,76 - 3,64 (m, 6H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,95 - 1,79 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 98

Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)metilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



a) Ditrifluoroacetato de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-((5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)metilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

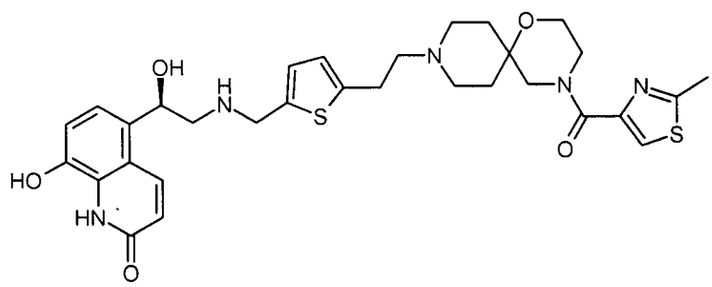


Se trató una solución de 5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofeno -2-carbaldehído (ejemplo 21, etapa c) (0,188 g) y (*R*)-5-(2-amino-1-(*terc*-

butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (WO2004106333) (0,150 g) en metanol (10 mL) con ácido acético (0,026 mL) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,143 g). Se agitó la mezcla a 20°C durante 18 horas. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,143 g) y continuó la agitación a 20°C durante 2 horas. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (143 mg) y continuó la agitación durante 2 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y se dividió el residuo entre la solución de bicarbonato de sodio saturada y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando amoníaco acuoso concentrado al 1% y metanol al 8% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,122 g.

m/z 738 $(M+H)^+$ (APCI)

b) Ditrifluoroacetato de (*R*)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)metilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



Se trató una solución de (*R*)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-((5-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)metilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 98, etapa a) (0,122 g) en THF (4 mL) con una solución de trihidrofluoruro de trietilamina (0,035 mL) en metanol (1 mL) y se dejó reposar la mezcla resultante a 20°C durante 18 horas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,085 g.

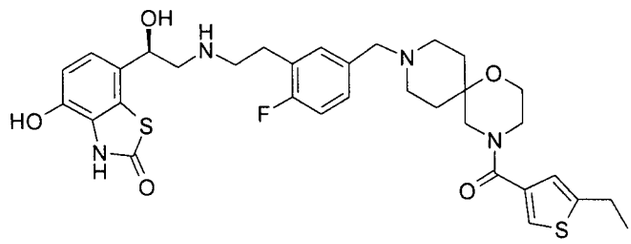
m/z 624 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 8,10 (d, J = 31,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,15 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 22,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 30,4 Hz, 1H), 5,37 - 5,31 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 17,7, 14,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,42

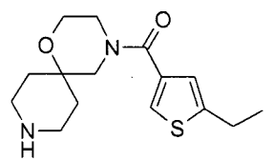
- 3,33 (m, 4H), 3,27 - 3,06 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 99

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(5-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



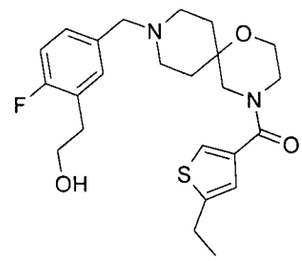
a) Trifluoroacetato de (5-etiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió HATU (1,15 g) en una porción a una solución a 0°C de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (0,682 g) y ácido 5-etiltiofeno -3-carboxílico (0,364 g) y trietilamina (1,3 mL) en DMF (10 mL). Se agitó entonces la mezcla a 20°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y salmuera, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 50% en isohexano. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el intermedio protegido 'BOC'. Se añadió DCM (10 mL) seguido de ácido trifluoroacético (10 mL) y se dejó reposar la solución resultante a 20°C durante 25 minutos. Se añadió tolueno (30 mL) y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,950 g.

m/z 295 $(M+H)^+$ (APCI)

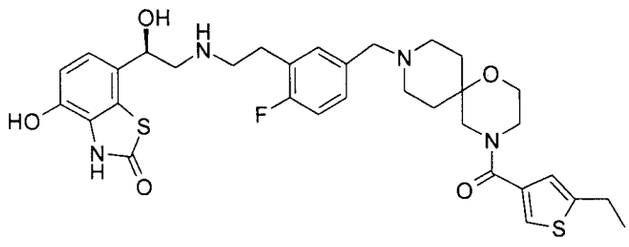
b) (5-Etiltiofen-3-il)(9-(4-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió 2-(5-(bromometil)-2-fluorofenil)etanol (ejemplo 47, etapa a) (0,171 g) a una solución de trifluoroacetato de (5-etiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 99, etapa a) (0,3 g) y trietilamina (0,410 ml) en acetonitrilo (15 mL) y se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando trietilamina al 1% y metanol al 2% en diclorometano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,2 g.

m/z 447 $(M+H)^+$ (APCI)

c) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(5-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se trató una solución de (5-etiltiofen-3-il)(9-(4-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 99, etapa b) (0,2 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,035 ml) seguido de Periodinano de Dess-Martin (0,285 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de

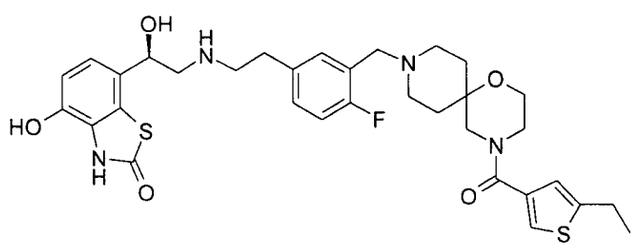
etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,026 ml) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,176 g) y ácido acético (0,026 ml) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,056 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,14 g.

$(M+H)^+$ 655 (APCI)

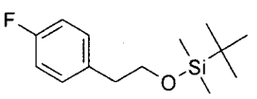
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,94 - 4,89 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,24 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 8H), 2,81 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 100

Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-4-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



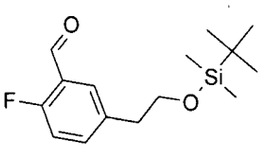
a) (4-fluorofenetoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo



Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,903 g) por porciones a una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)etanol (0,7 g) e imidazol (0,408 g) en DMF (20 mL) a 20°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 2% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,99 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18-7,13 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 2H), 3,77 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,03 (s, 6H)

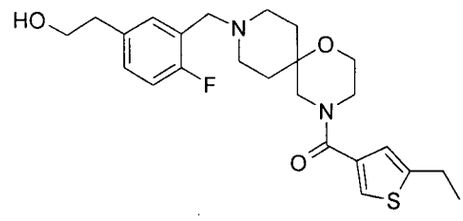
b) 5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobenzaldehído



Se añadió *sec*-butillitio (1,4M en ciclohexano, 2,78 ml) a tetrahidrofurano seco (10 mL) bajo nitrógeno y se enfrió una solución a -78°C. Se añadió *N1*-(2-(dimetilamino)etil)-*N1*,*N2*,*N2*-trimetiletano-1,2-diamina (0,674 g) lentamente por goteo. Se añadió entonces una solución de (4-fluorofenetoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo(ejemplo 100, etapa a) (0,99 g) en tetrahidrofurano seco (3 mL) por goteo durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a -78°C. Se añadió DMF (2,1 ml) por goteo durante 5 minutos y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se desactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y se lavó el orgánico tres veces con agua, seguido de dos veces con HCl 2M y entonces dos veces con agua. Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 2% en isohexano como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,5 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,36 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,1$_{1-7}$,06 (m, 1H), 3,80 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

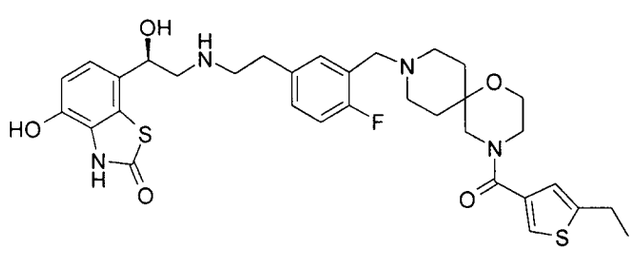
c) (5-Etiltiofen-3-il)(9-(2-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,225 g) a una solución agitada a 0°C de trifluoroacetato de (5-etiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 99, etapa a) (0,289 g) y 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobenzaldehído (ejemplo 100, etapa b) (0,2 g) y ácido acético (0,041 ml) en NMP (20 mL). Se agitó entonces la mezcla de reacción a 20°C durante 18 horas. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,150 g) y continuó la agitación durante 4 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó la capa orgánica dos veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió la goma resultante en THF (20 mL) y se trató con TBAF (1M en THF, 1,4 ml). Se dejó reposar la solución a 20°C durante 8 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida utilizando metanol al 2% en diclorometano con trietilamina al 1% como disolvente. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento de 0,18 g.

m/z 447 $(M+H)^+$ (APCI)

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-7-(2-(3-((4-(5-etiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-4-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



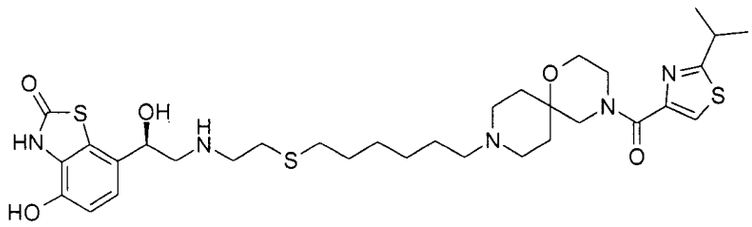
Se trató una solución de (5-etiltiofen-3-il)(9-(2-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 100, etapa c) (0,18 g) en DCM (15 mL) con ácido trifluoroacético (0,031 ml) seguido de periodinano de Dess-Martin (0,256 g) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió ácido acético (0,023 ml) a esta solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 mL) y se lo añadió a una solución de hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,159 g) y ácido acético (0,023 ml) en metanol (15 mL). Se enfrió la mezcla en un baño helado y se trató con cianoborohidruro de sodio (0,051 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente hasta un volumen de 3 mL a presión reducida y se añadió THF (20 mL). Se lavó la mezcla con una mezcla de salmuera saturada (10 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante dos veces con acetonitrilo. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en TFA acuoso al 0,2%). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título. Rendimiento 0,14 g.

m/z 655 $(M+H)^+$ (APCI)

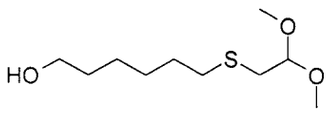
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 11,27 (s, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,25 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,67 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,23 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,18 - 2,97 (m, 8H), 2,81 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 101

Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(6-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)hexiltio)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



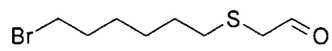
a) 6-(2,2-Dimetoxietiltio)hexan-1-ol



A una solución de 6-mercapto-hexan-1-ol (2,5 mL) en MeCN (30 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,81 g). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h y se añadió entonces 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (2,4 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 h y se desactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (× 3), después se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de bicarbonato de sodio saturada, después con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo como un líquido incoloro. Rendimiento 1,85 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 4,49 (t, J = 5,5Hz, 1H), 3,64 (t, J = 6,6Hz, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,69 (d, J = 5,5Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,4Hz, 2H), 1,66-1,52 (m, 4H), 1,46-1,32 (m, 4H). No se observó un solo protón intercambiable.

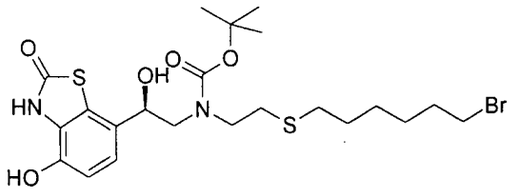
b) 2-(6-Bromohexiltio)acetaldehído



A una solución de 6-(2,2-dimetoxietiltio)hexan-1-ol (ejemplo 101, etapa a) (1,85 g) en DCM (75 mL) a 0°C bajo N_2 se añadió tetrabromuro de carbono (3,31 g) seguido de trifenilfosfina (2,62 g) por porciones. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,25 h y se concentró al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo como un líquido amarillo. Rendimiento 1,31 g.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,47 (t, J = 3,5Hz, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,18 (d, J = 3,5Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,3Hz, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 4H).

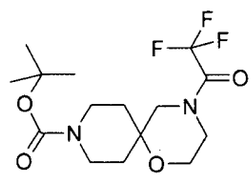
c) 2-(6-bromohexiltio)etil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo



A una solución de 2-(6-bromohexiltio)acetaldehído (ejemplo 101, etapa b) (1,2 g) en DMF (20 mL) con ácido acético (0,287 mL) y tamices moleculares 3Å a 0°C en N_2 se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (1,45 g). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 h, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,6 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió dicarbonato de di-terc butilo (1,1 g) y continuó la agitación durante 20 h. Se desactivó la mezcla de reacción mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio saturada (40 mL) y se extrajo la solución con acetato de etilo (× 3). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,56 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_4-MeOH) δ 6,89 (dd, J = 18,6, 8,3Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,2Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,59-3,39 (m, 4H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,64-2,41 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,66-1,32 (m, 15H). No se observaron tres protones intercambiables.

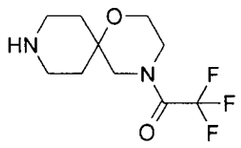
d) 4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc-b*utilo



Se añadió una solución de anhídrido trifluoroacético (2,2 mL) en DCM (14 mL) por goteo durante 20 min a una solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (4,7 g) y trietilamina (4,9 mL) en DCM (90 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 45 min y entonces a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (90 mL) y se agitó vigorosamente la mezcla durante 10 min. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM (50 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-50% en éter de petróleo (40-60°C) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 2,73 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,86 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 4,9Hz, 2 H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,61 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,07 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,52-1,37 (m, 12H).

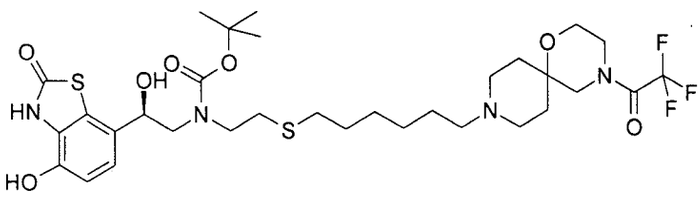
e) Trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona



Se añadió ácido trifluoroacético (66 mL) a una solución de 4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 101, etapa d) (4,33 g) en DCM (66 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió tolueno (50 mL) y se evaporó la mezcla al vacío (x 3) para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 5,52 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (br s, 2H), 3,77 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,08 (t, J = 14,6 Hz, 2H), 1,93-1,75 (m, 2H).

f) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(2-(6-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)hexiltio)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo



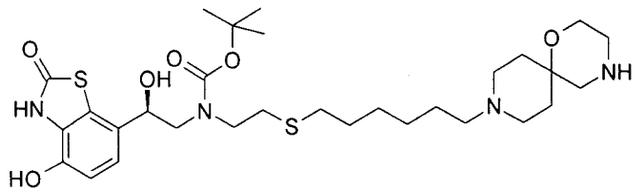
Se combinó 2-(6-bromohexiltio)etil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 101, etapa c) (0,55 g) con sal del ácido trifluoroacético de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diaza-espiro[5,5]undec-4-il)-etanona (ejemplo 101, etapa e) (0,25 g) y trietilamina (0,26 mL) en acetonitrilo (20 mL) y se calentó a 80°C durante 48 h. Se evaporaron los volátiles al vacío. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,10 g y 0,074 g (menos puro).

m/z 721 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 6,81 (s, 1 H), 6,69 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,1$_{1-2}$,94 (m, 4H), 2,5$_{1-2}$,41 (m, 6H), 2,05-1,95 (m,

2H), 1,80-1,59 (m, 8H), 1,50 (s, 9H), 1,46-1,25 (m, 6H). Un protón oscurecido por pico de solvente y no se observaron tres protones intercambiables.

g) 2-(6-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)hexiltio)etil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

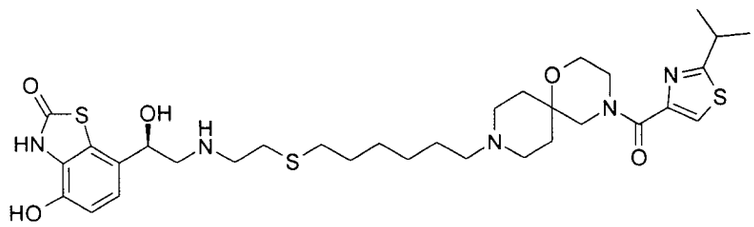


A una solución agitada de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(2-(6-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)hexiltio)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 101, etapa f) (0,18 g) en metanol (10 mL) se añadió una solución de carbonato de potasio (0,06 g) en agua (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h y se eliminó el metanol bajo un chorro de nitrógeno. Se diluyó una solución con salmuera, se extrajo con acetato de etilo (× 3) y se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se disolvió el residuo en metanol y se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un vidrio marrón. Rendimiento 0,15 g.

m/z 625 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (300 MHz, D_4-MeOH) δ 6,94-6,82 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,0Hz, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), $3,5_{1-3}$,40 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 4H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,55-2,40 (m, 8H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 8H), 1,55-1,21 (m, 13H). Un protón oscurecido y no se observaron cuatro protones intercambiables.

h) Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(6-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)hexiltio)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



A una solución de 2-(6-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)hexiltio)etil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 101, etapa g) (0,093 g) en DMF (3 mL) se añadió trietilamina (0,062 mL) y ácido 2-isopropil-tiazol-4-carboxílico (0,025 g) seguido de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,079 g). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h y se añadieron 4 gotas de amoníaco "880" acuoso y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió

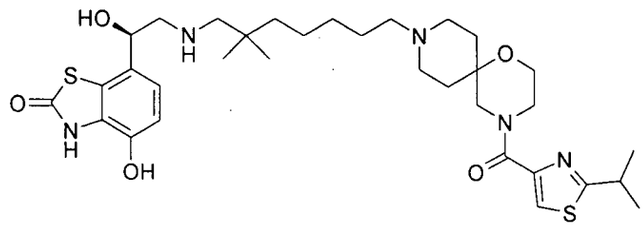
salmuera y acetato de etilo a la solución y se separaron las fases y se extrajo entonces la fase orgánica con acetato de etilo (× 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se disolvió el residuo en DCM (2 mL) y se añadió entonces ácido trifluoroacético (1 mL). Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante 40 min y se añadió tolueno (20 mL) y la mezcla se concentró al vacío. Se añadió una cantidad adicional de tolueno y se concentró la mezcla nuevamente antes de mezclar el material a temperatura de ebullición constante con acetonitrilo. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en ácido fórmico al 0,1% acuoso). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 0,016 g.

m/z 678 $(M+H)^+$

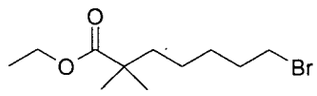
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 80°C) δ 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 0,7Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 6H), 3,38- 3. 28 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 6H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 6H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,6Hz, 6H), 1,32-1,26 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 102

Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(7-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,2-dimetilheptilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 7-bromo-2,2-dimetilheptanoato de etilo

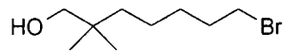


A una solución de diisopropilamina (5,82 mL) en THF (30 mL) se añadió *n*-butillitio (2,5M en hexanos, 16,4 mL) a 0°C y se agitó la mezcla durante 30 min a esta temperatura antes de enfriarse a -78°C. Se añadió isobutirato de etilo (5 mL) por goteo y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1 h antes de la adición de 1,5-dibromopentano (5,61 mL). Se agitó la mezcla de reacción a-78°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 2,5 h antes de verterse en una solución de cloruro de amonio saturada. Se extrajo la solución con acetato de etilo (× 2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y

evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo como un líquido amarillo. Rendimiento 4,45 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,08 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,4$_{1-3}$,33 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,61-1,44 (m, 2H), 1,52-1,24 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,1Hz, 5H), 1,12 (s, 6H).

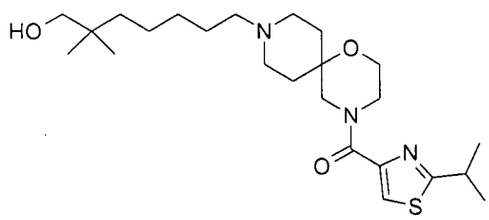
b) 7-Bromo-2,2-dimetilheptan-1-ol



A una solución de 7-bromo-2,2-dimetilheptanoato de etilo (ejemplo 102, etapa a) (1,5 g) en dietil éter seco (50 mL) a 0°C en N_2 se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 12,5 mL) por goteo. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y se desactivó mediante la adición de tartrato de potasio sódico saturado (150 mL). Se agitó la mezcla durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo (× 3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo como un líquido incoloro. Rendimiento 1,16 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,41 (t, J = 6,8Hz, 2H), 3,32 (d, J = 5,8Hz, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 4H), 0,91-0,81 (m, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

c) (9-(7-Hidroxi-6,6-dimetilheptil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



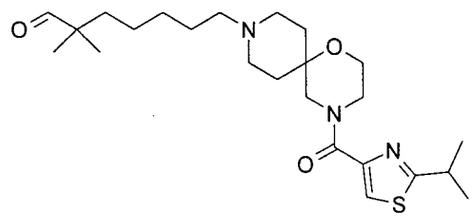
Se disolvió trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,5 g) en metanol y se aplicó a un cartucho SCX preempapado con metanol. Se lavó el cartucho con metanol y se eluyó con amoníaco 2 M en una solución de metanol. Se evaporó el eluyente al vacío para dar el material como la base libre (0,29 g). A este material se añadió 7-bromo-2,2-dimetilheptan-1-ol (ejemplo 102, etapa b) (0,26 g) en acetonitrilo (10 mL), después trietilamina (0,27 mL) y se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 17 h. Se evaporaron los volátiles al vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de

sílice eluyendo con metanol al 0% y después al 5% y después al 10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento 0,29 g.

m/z 452 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 4,0$_{1-3}$,95 (m, 2H), 3,80-3,62 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,98-2,75 (m, 3H), 2,42-2,20 (m, 2H), 2,09 (br m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 8H), 1,34-1,21 (m, 8H), 0,85 (s, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

d) 7-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,2-dimetilheptanal

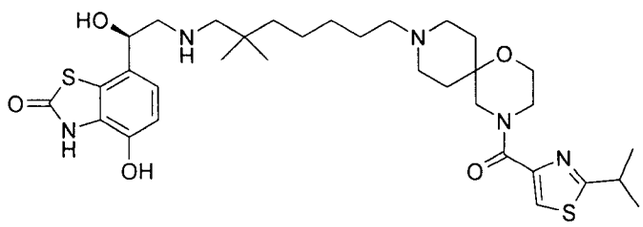


Se añadió ácido trifluoroacético (0,048 mL) a una solución de (9-(7-hidroxi-6,6-dimetilheptil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 102, etapa c) (0,28 g) en DCM (15 mL) a 0°C bajo argón y se agitó la mezcla durante 5 min antes de la adición de periodinano de Dess-Martin (0,39 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se desactivó mediante la adición de una solución de bisulfito de sodio saturada (10 mL) y se añadió después una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y acetato de etilo y se agitó la mezcla durante 5 min. Se separaron las capas y se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (× 2). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se añadió ácido acético (0,053 mL) a la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto bruto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,33 g.

m/z 450 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,43 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 4,02-3,86 (m, 3 H), 3,82-3,67 (m, 4H), 3,36-3,26 (m, 2 H), 3,24-2,97 (m, 2H), 2,85-2,66 (m, 4H), 2,03 (d, J = 8,4Hz, 2H), 1,79-1,60 (s, 2H), 1,48-1,35 (m, 8H), 1,34-1,19 (m, 4H), 1,06 (s, 6H).

e) Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(7-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,2-dimetilheptilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



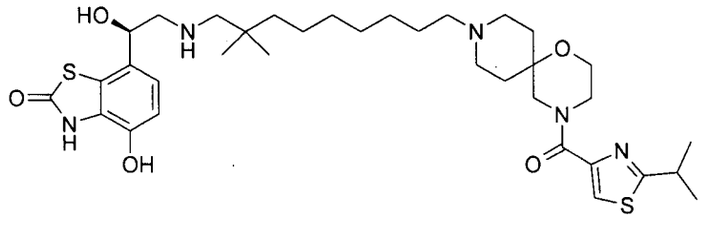
Se añadió ácido acético (0,053 mL) a una mezcla de 7-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,2-dimetilheptanal (ejemplo 102, etapa d) (0,33 g) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,25 g) con tamices moleculares 3Å en metanol anhidro (10 mL). Se agitó la mezcla durante 5 min entonces se enfrió a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,13 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16,5 h. Si filtró la solución y después se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en ácido fórmico al 0,1% acuoso). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,1 g.

m/z 660 $(M+H)^+$

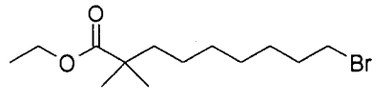
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,50 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 9,5, 4,1Hz, 1H), 3,92-3,56 (m, 6H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,10-2,66 (m, 10H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,84-1,57 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,9Hz, 6H), 1,29 (s, 6H), 0,96 (s, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 103

Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,2-dimetilnonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 9-bromo-2,2-dimetilononanoato de etilo

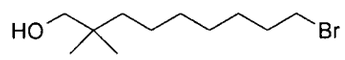


A una solución de diisopropilamina (5,82 mL) en THF (30 mL) se añadió n-butillitio (2,5M en

hexanos, 16,4 mL) a 0°C y se agitó la mezcla durante 30 min a esta temperatura antes de enfriarse a -78°C. Se añadió isobutirato de etilo (5 mL) por goteo y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1 h antes de la adición de 1,7-dibromoheptano (6,4 mL). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 2 h, antes de verterse en una solución de cloruro de amonio saturada. Se extrajo la solución con acetato de etilo (× 2), después se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo como un líquido incoloro. Rendimiento 1,27 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,11 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,56-1,36 (m, 4H), 1,39-1,21 (m, 9H), 1,15 (s, 6H).

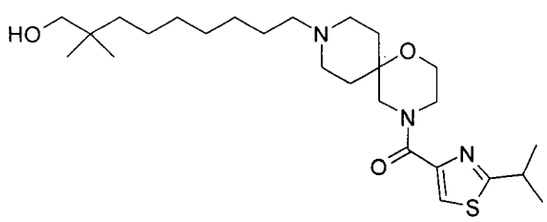
b) 9-Bromo-2,2-dimetilnonano-1-ol



A una solución de 9-bromo-2,2-dimetilnonanoato de etilo (ejemplo 103, etapa a) (1,27 g) en dietil éter seco (40 mL) a 0°C bajo N_2 se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 9,5 mL) por goteo. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,25 h y se desactivó mediante la adición de una solución saturada de tartrato de potasio sódico (150 mL). Se agitó la mezcla durante 15 min y después se extrajo con acetato de etilo (× 3); se lavaron entonces los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo como un líquido incoloro. Rendimiento 0,56 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,41 (t, J = 6,9Hz, 2H), 3,31 (d, J = 5,2Hz, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 8H), 0,86 (s, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

c) (9-(9-Hidroxi-8,8-dimetilnonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



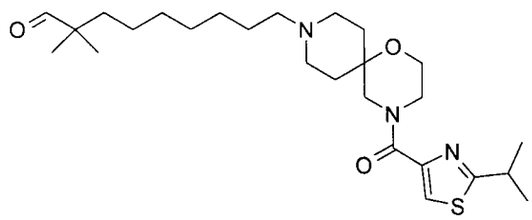
Se disolvió trifluoroacetato de 2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,5 g) en metanol y se aplicó a un cartucho SCX preempapado con metanol. Se lavó el cartucho con metanol y se eluyó con amoníaco 2M en una solución de

metanol. Se evaporó el eluyente al vacío para dar el material como la base libre (0,26 g). A este material se añadió 9-bromo-2,2-dimetilnonan-1-ol (ejemplo 103, etapa b) (0,25 g) en acetonitrilo (10 mL) y trietilamina (0,23 mL) y se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 15 h. Se evaporaron los volátiles al vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo impuro como una goma incolora que se repurificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco. Rendimiento 0,37 g.

m/z 480 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 4,08-3,91 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 3H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,06-2,84 (m, 3H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,9Hz, 6H), 1,39-1,31 (m, 4H), 1,30-1,16 (m, 6H), 0,86 (s, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

d) 9-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,2-dimetilnonanal

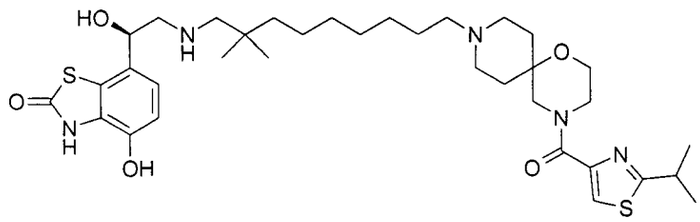


Se añadió ácido trifluoroacético (0,059 mL) a una solución de (9-(9-hidroxi-8,8-dimetilnonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 103, etapa c) (0,37 g) en DCM (20 mL) a 0°C bajó argón y se agitó la mezcla durante 5 min antes de la adición de de periodinano de Dess-Martin (0,49 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,25 h, después se desactivó mediante la adición de una solución de tiosulfato de sodio saturada (20 mL) y se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) y después acetato de etilo y se agitó la mezcla durante 5 min. Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (× 2). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de sodio saturada. Se añadió ácido acético (0,066 mL) a la fase orgánica que entonces se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto bruto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,40 g.

m/z 478 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,46-9,41 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,05-3,89 (m, 3H), 3,82-3,67 (m, 5H), 3,36-3,26 (m, 3H), 2,87-2,79 (m, 4H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 10H), 1,32-1,13 (m, 6H), 1,03 (s, 6H).

e) Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,2-dimetilnonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



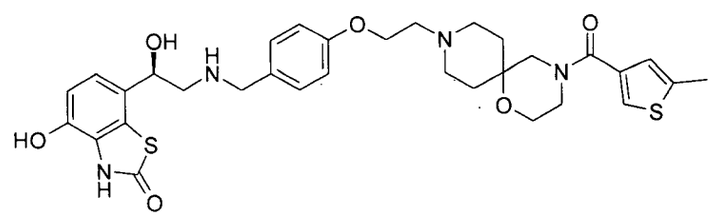
Se añadió ácido acético (0,066 mL) a una mezcla de 9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,2-dimetilnonanal (ejemplo 103, etapa d) (0,4 g) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,3 g) con tamices moleculares 3Å en metanol anhidro (10 mL). Se agitó la mezcla durante 5 min y se enfrió a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,16 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16,5 h. Se filtró entonces la solución y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua, y se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,10 g.

m/z 688 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400MHz, D_4-MeOH) δ 8,51 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 3,92-3,53 (m, 6H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,1$_{1-2}$,52 (m, 10H), 1,98 (s, 2H), 1,82-1,48 (br m, 3H), 1,37 (d, J = 6,9Hz, 6H), 1,38-1,31 (m, 5H), 1,30-1,22 (m, 6H), 0,91 (s, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

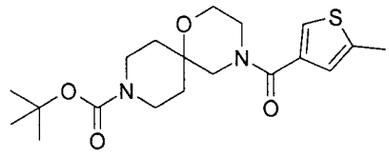
Ejemplo 104

Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(5-metiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 4-(5-metiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-

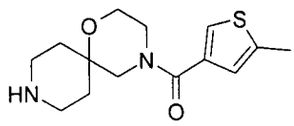
butilo



Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,91 g) a una solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (0,5 g), ácido 5-metil-tiofeno -3-carboxílico (0,243 g) y trietilamina (0,95 mL) en DMF (10 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con agua (150 mL), salmuera (150 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,34 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,49 (d, J = 1,1Hz, 3H), 1,82 (br d, J = 13,5Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

b) (5-Metiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona

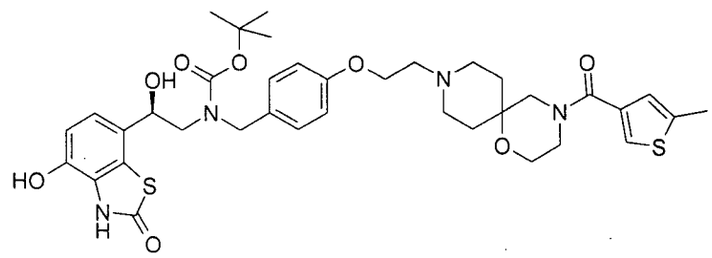


Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 mL) a una solución de 4-(5-metiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

(ejemplo 104, etapa a) (0,34 g) en DCM (10 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 45 minutos y se dejó en reposo durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se añadió tolueno (3 x 25 mL) y se evaporó la mezcla al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (20 mL) y se aplicó a un cartucho SCX preempapado con metanol. Se lavó el cartucho con metanol (40 mL) y se eluyó con amoníaco 2M en una solución de metanol (20 mL). Se evaporó el eluyente al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento 0,25 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,50 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,45 (d, J = 1,1Hz, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,37 (s, 2H). No se observó un solo protón intercambiable.

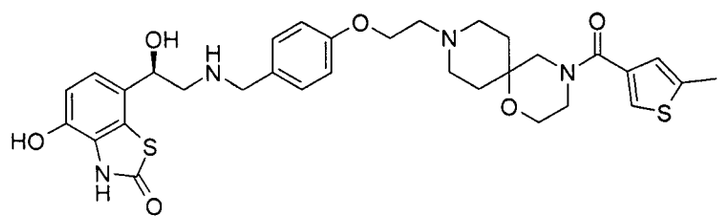
c) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(5-metiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo



Se añadió trietilamina (0,25 mL) a una solución de (5-metiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 104, etapa b) (0,195 g) en acetonitrilo (2,5 mL). Se añadió esta solución a una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo (ejemplo 108, etapa c) (0,5 g) en acetonitrilo (2,5 mL). Se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 48 horas. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un sólido crema. Rendimiento 0,33 g.

^{1}H NMR (300 MHz, D_4-MeOH) δ 7,42 (s, 1H), 7,07 (d, J = 6,7Hz, 2H), 6,85 (d, J = 13,0Hz, 4H), 6,70 (d, J = 8,2Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,66-3,48 (m, 5H), 3,38-3,29 (m, 5H), 2,90 (s, 2H), 2,80-2,55 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 1 H), 1,44 (s, 4H), 1,37 (s, 6H). No se observaron tres protones intercambiables.

d) Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(5-metiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (1,2 mL) a una solución de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(5-metiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 104, etapa c) (0,33 g) en DCM (5 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió tolueno (20 mL) y se evaporó la mezcla al vacío. Se mezcló el residuo a temperatura de ebullición constante con tolueno (3 x 20 mL). Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini®, Gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico al 0,1% acuoso). Se combinaron las fracciones

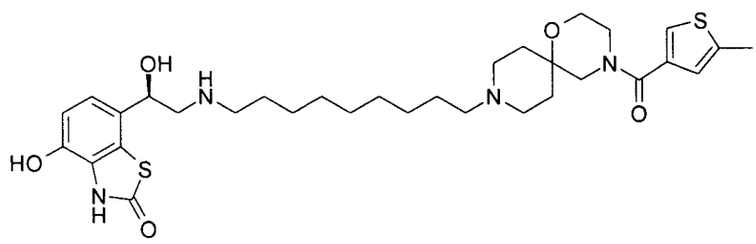
que contenían producto y se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,12 g.

m/z 639 $(M+H)^+$

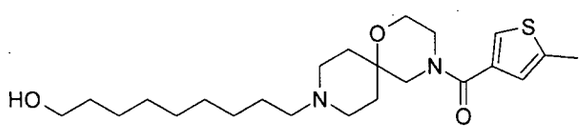
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,13 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,34Hz, 2H), 6,88-6,78 (m, 4H), 6,66 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 3H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,56-3,47 (m, 2H), 2,8$_{1-2}$,63 (m, 5H), 2,49-2,36 (m, 5H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,59-1,37 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 105

Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(5-metiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



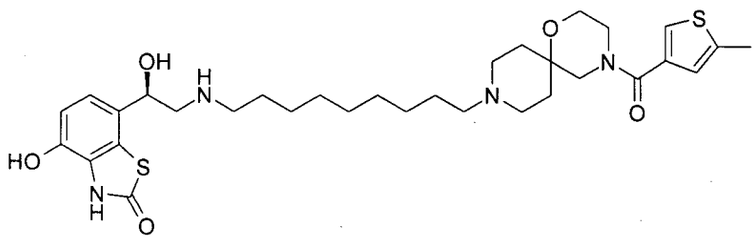
a) (9-(9-Hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-3-il)metanona



Se añadió una solución de 9-bromo-1-nonanol (0,335 g) en acetonitrilo (3 mL) a una solución de (5-metiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 104, etapa b) (0,28 g) y trietilamina (0,278 mL) en acetonitrilo (7 mL). Se agitó la mezcla resultante a 60°C durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se absorbió el residuo en DCM (30 mL), se lavó con salmuera (2 x 15 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,3 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7,54 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,32 (t, J = 5,1Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,4$_{1-3}$,33 (m, 3H), 2,95 (s, 4H), 2,45 (d, J = 1,1Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,64 (s, 4H), 1,40 (t, J = 6,8Hz, 2H), 1,26 (s, 11H). No se observó un solo protón intercambiable.

b) Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(5-metiltiofeno -3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



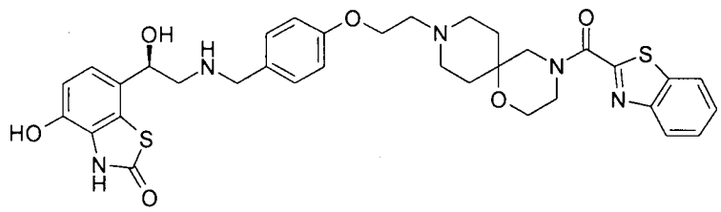
Se añadió ácido trifluoroacético (0,055 mL) a una solución de (9-(9-hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(5-metiltiofen-3-il)metanona (ejemplo 105, etapa a) (0,3 g) en DCM (15 mL) a 0°C en argón. Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y se añadió periodinano de Dess-Martin (0,45 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se desactivó mediante la adición de una solución de tiosulfato de sodio saturada (14 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (14 mL) y después se añadió acetato de etilo (30 mL) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 40 mL). Se añadió ácido acético (0,159 mL) a las capas orgánicas combinadas que se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron al vacío. Se disolvió el aceite amarillo en metanol seco (15 mL). Se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,28 g), seguido de ácido acético (0,061 mL) y tamices moleculares 3Å. Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,15 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,07 g.

m/z 631 $(M+H)^+$

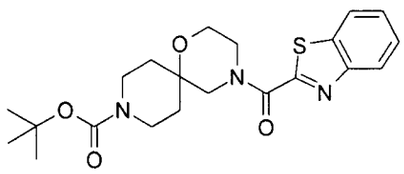
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,67 (t, J = 6,5Hz, 1H), 3,63-3,21 (m, 6H), 2,75 (d, J = 6,5Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,3Hz, 2H), 2,40 (d, J = 1,1Hz, 3H), 2,38-2,16 (m, 6H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 6H), 1,19 (s, 10H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 106

Formiato de (*R*)-7-(2-(4-(2-(4-(benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



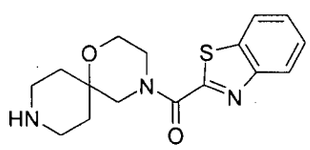
a) 4-(benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,45 g) a una solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (0,8 g), ácido 1,3-benzotiazol-2-carboxílico (0,588 g) y trietilamina (1,51 mL) en DMF (15 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 16 h. Se redujo el volumen de DMF al vacío y se repartió la mezcla de reacción entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 0,83 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,2$_{3-8}$,09 (m, 2H), 7,6$_{3-7}$,52 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,64-3,51 (m, 3H), 3,08 (s, 2H), 1,76 (d, J = 13,7Hz, 2H), 1,55-1,34 (m, 11H).

b) Benzo[d]tiazol-2-il(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona

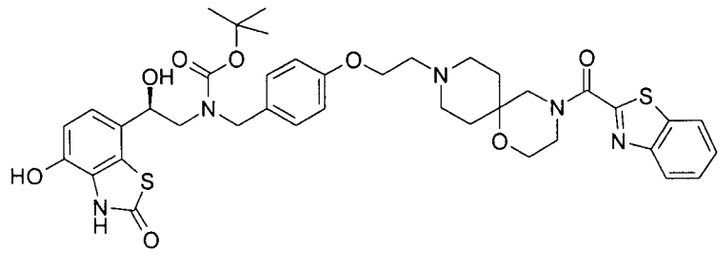


Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución de 4-(benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 106, etapa a) (0,83 g) en DCM (15 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 25 minutos. Se evaporó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en DCM:metanol (1:1) (5 mL) y se aplicó a un cartucho SCX preempapado con DCM:metanol (1:1). Se lavó el cartucho con metanol (60 mL) y se eluyó con amoníaco 2M en una solución de metanol (40 mL). Se evaporó el eluyente al vacío para dar el compuesto del subtítulo

como un aceite incoloro. Rendimiento 0,57 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,18-8,13 (m, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 4,25 (t, J = 4,8Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,65 (d, J = 5,5Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,73-2,46 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H).

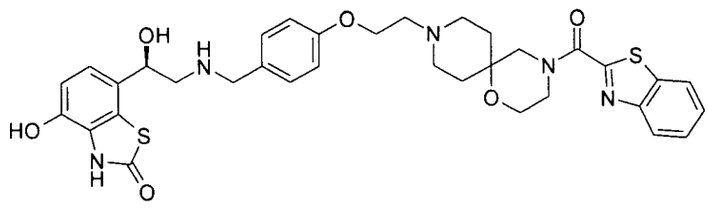
c) 4-(2-(4-(benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)bencil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo



Se añadió trietilamina (0,25 mL) a una solución de benzo[d]tiazol-2-il(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 106, etapa b) (0,22 g) en acetonitrilo (2,5 mL). Esta solución fue añadida a una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo (ejemplo 108, etapa c) (0,5 g) en acetonitirilo (2,5 mL). Se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 48 horas. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como una espuma cremosa. Rendimiento 0,34 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,5Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,9$_{3-6}$,79 (m, 2H), 6,78-6,67 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,35-4,22 (m, 3H), 4,07 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,67 (s, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,27 (s, 6H). No se observó un solo protón intercambiable.

d) Formiato de (*R*)-7-(2-(4-(2-(4-(Benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (1,25 ml) a una solución de 4-(2-(4-(benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-

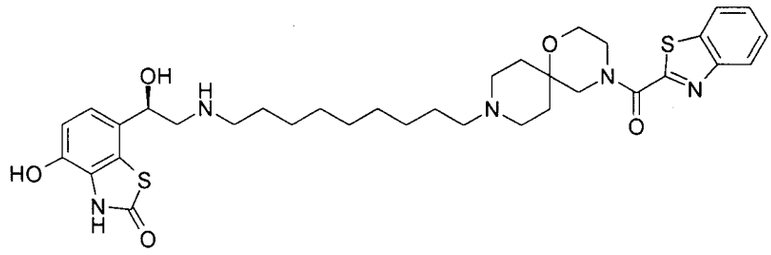
dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc-butilo* (ejemplo 106, etapa c) (0,33 g) en DCM (4 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió tolueno (20 ml) y se evaporó la mezcla al vacío. Se formó un azeótropo del residuo con tolueno (3 x 20 ml). Se realizó la purificación mediante HPLC de preparación (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,096 g.

m/z 676 $(M+H)^+$

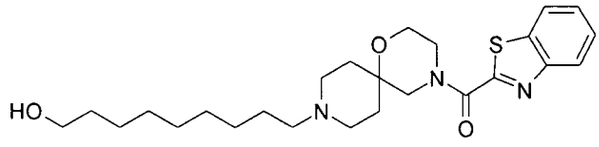
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,44 (s, 1H); 8,09-8,00 (m, 2H); 7,58-7,48 (m, 2H); 7,37 (t, J = 6,6Hz, 2H); 7,00 (t, J = 9,4Hz, 2H); 6,91 (d, J = 8,3Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,3Hz, 1H); 4,93-4,88 (m, 1H); 4,43-3,38 (m, 1H); 4,37-4,34 (s, 1H); 4,27-4,20 (m, 2H); 4,14 (s, 2H); 3,87-3,82 (m, 2H); 3,81-3,76 (m, 1H); 3,71 (s, 1H); 3,20-3,11 (m, 2H); 3,12-3,01 (m, 4H); 2,96-2,82 (m, 2H); 2,10-2,01 (m, 2H); 1,88-1,76 (m, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 107

Formiato de (*R*)-7-(2-(9-(4-(Benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



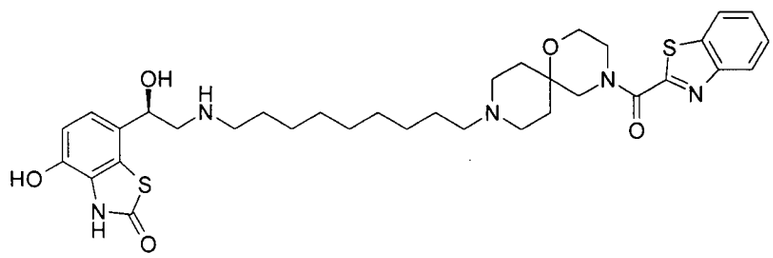
a) Benzo[d]tiazol-2-il(9-(9-hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona



Se añadió una solución de 9-bromo-1-nonanol (0,335 g) en acetonitrilo (3 ml) a una solución de benzo[d]tiazol-2-il(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 106, etapa b) (0,34 g) y trietilamina (0,278 ml) en acetonitrilo (7 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se integró el residuo a DCM (30 ml), se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Producto 0,34 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,22 (d, J = 7,7Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,31 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,99 (s, 4H), 2,10 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (s, 11H).

b) Formiato de (*R*)-7-(2-(9-(4-(Benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



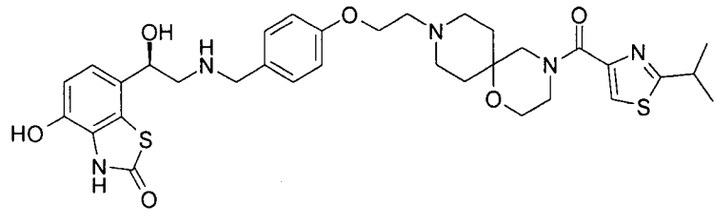
Se añadió ácido trifluoroacético (0,056 ml) a una solución de benzo[d]tiazol-2-il(9-(9-hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 107, etapa a) (0,33 g) en DCM (15 ml) a 0°C en argón. Se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y después se le añadió periodinano de Dess-Martin (0,46 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (14 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (14 ml) y EtOAc (30 ml) y esta se agitó durante 5 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 40 ml). Se añadió ácido acético (0,159 ml) a las fases orgánicas combinadas, que se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color amarillo se disolvió en MeOH seco (15 ml). Se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,28 g) y después ácido acético (0,062 ml) y tamices moleculares 3Å. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,15 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC de preparación (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y después se liofilizaron para dar el compuesto el subtítulo en forma de un sólido blanco. Producto 0,14 g.

m/z 668 $(M+H)^+$

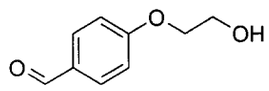
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 8,23 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,09 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,29Hz, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,72-3,62 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 2,79 (d, J = 5,5Hz, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,42-2,13 (m, 6H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,63-1,30 (m, 6H), 1,19 (d, J = 9,6Hz, 10H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 108

Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



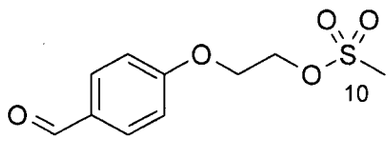
a) 4-(2-Hidroxietoxi)benzaldehído



Se añadieron consecutivamente 2-bromoetanol (5,8 ml) y carbonato de potasio (11,3 g) a una solución de 4-hidroxibenzaldehído (5,0 g) en MeCN (100 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a reflujo durante 3 días en argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separó en EtOAc (100 ml) y una solución acuosa de NaOH 1M (100 ml). Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml). Se combinaron y se extrajeron las fases acuosas con EtOAc (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo. Producto 6,4 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,90 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 5,0, 4,0 Hz, 2H), 4,04-3,97 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 1H).

b) Metanosulfonato de 2-(4-formilfenoxi)etilo

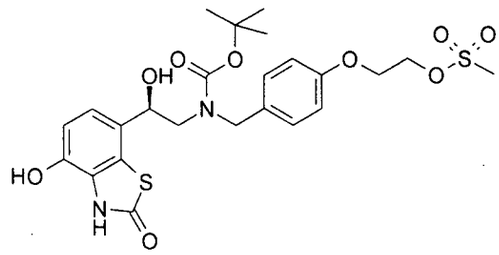


Se añadió por goteo cloruro de metanosulfonilo (3,3 ml) durante 5 minutos a una solución de 4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído (ejemplo 108, etapa a) (6,4 g) y trietilamina (6,4 ml) en DCM (30 ml) a 0°C en argón. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con salmuera (2 x 30 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en

gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-50% en éter de petróleo (40-60 °C) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite viscoso de color amarillo. Producto 8,87 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,92-9,87 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 4,62-4,58 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 2H), 3,10 (s, 3H).

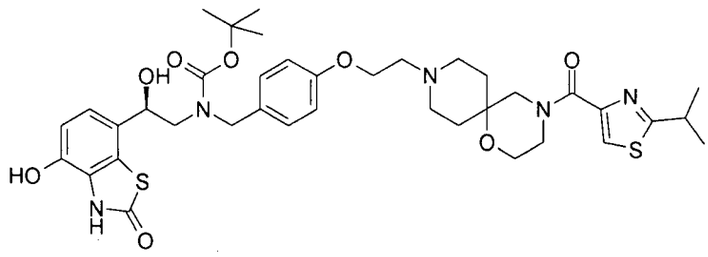
c) Metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo



Se agitó una mezcla de metanosulfonato de 2-(4-formilfenoxi)etilo (ejemplo 108, etapa b) (1,7 g), hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (2,0 g) y ácido acético (0,44 ml) en DMF seco (40 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos en presencia de tamices moleculares 4Å. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,2 g) en 4 porciones en intervalos de 2 minutos. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1.8 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x 4). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-80% en éter de petróleo (40-60 °C) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo. Producto 2,25 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (d, J = 7,6Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,0Hz, 3H), 6,70 (d, J = 8,0Hz,1H), 4,81 (bs, 1H), 4,54 (t, J = 4,3Hz, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 3H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). No se observaron tres protones intercambiables.

d) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

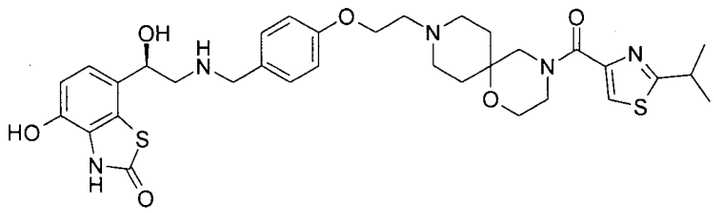


Se añadió una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etil (ejemplo 108, etapa c) (0,295 g) en MeCN (1,1 ml) por goteo a una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,150 g) y trietilamina (0,11 ml) en MeCN (1,1 ml) a temperatura ambiente en argón. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C en argón durante 34 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo a DCM, se lavó con salmuera (x 2), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido amarillo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido verde. Producto 0,135 g.

m/z 768 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H); 6,83 (br s, 2H); 6,71-6,46 (m, 4H); 4,78 (br s, 1H); 4,46-2,51 (m, 19H); 1,90 (br s, 4H); 1,53 (s, 9H); 1,39 (s, 3H); 1.29 (s, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

e) Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,7 ml) a una solución de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 108, etapa d) (0,122 g) en DCM (1,5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió tolueno (15 ml) y se evaporó la mezcla de reacción al vacío. Se formó un azeótropo del residuo con tolueno dos veces con MeCN. Se purificó el residuo viscoso de color amarillo mediante HPLC (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico

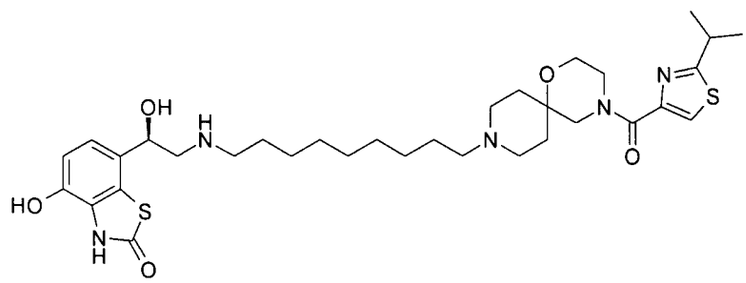
acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,052 g.

m/z 668 $(M+H)^+$

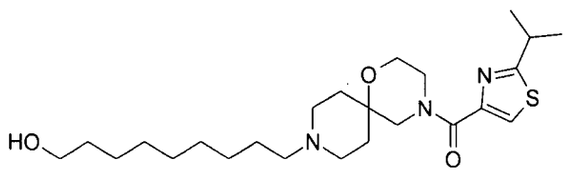
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,47 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,36 (d, J = 8,19 Hz, 2H); 6,98 (s, 2H); 6,91 (d, J = 8,36 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,30 Hz, 1H); 4,90 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,11 (s, 2H); 3,75 (s, 5H); 3,63 (s, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,19-2,80 (m, 8H); 1,95 (s, 2H); 1,75 (s, 1H); 1,65 (s, 1H); 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 109

Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



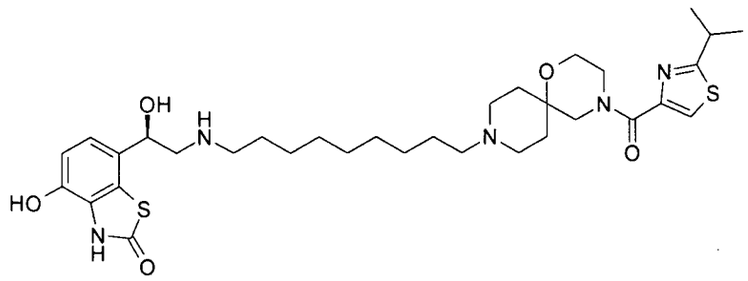
a) (9-(9-Hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se añadió una solución de 9-bromo-1-nonanol (0,316 g) en MeCN (3 ml) a una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,40 g) y trietilamina (0,395 ml) en MeCN (7 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C en argón durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo a DCM, se lavó con salmuera (x 2), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido anaranjado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blancuzco. Producto 0,325 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,63 (t, J = 6,6Hz, 2H); 3,36 (s, 3H); 2,92 (s, 4H); 2,25 (s, 2H); 2,14-2,03 (m, 2 H); 1,84 (s, 2H); 1,63 (s, 2H); 1,60-1,50 (m, 2H); 1,42 (d, J = 6,8Hz, 6 H); 1,42-1,21 (m, 10 H).

b) Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,027 ml) a una solución de (9-(9-hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 109, etapa a) (0,16 g) en DCM (6,3 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y después se le añadió periodinano de Dess-Martin (0,225 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (6 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (6 ml) y EtOAc (36 ml) y esta se agitó durante 5 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 ml), se trataron con ácido acético (0,067 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite viscoso anaranjado se disolvió en MeOH seco (6,6 ml), se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,138 g) y después ácido acético (0,03 ml) y tamices moleculares 3Å. Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,075 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió otra parte de triacetoxiborohidruro sódico (0,075 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otras 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofiliza para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,060 g.

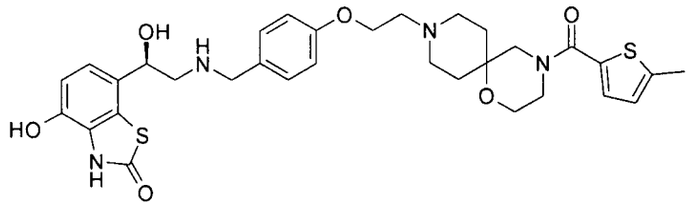
m/z 660 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,52 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 6,94 (d, J = 8,4Hz, 1H); 6,52 (d, J = 8,3Hz, 1H); 4,98-4,89 (m, 1H); 3,90-3,58 (m, 6H); 3,37-3,25 (m, 1H); 3,15-3,02 (m, 3H); 3,01-2,93

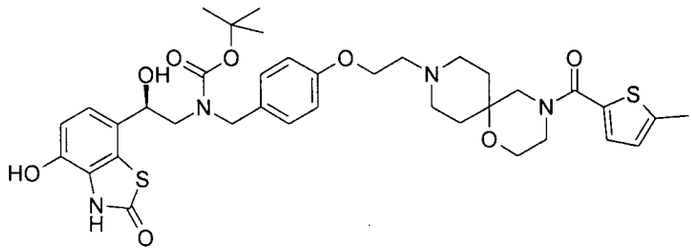
(m, 3H); 2,91-2,65 (m, 4H); 2,10-1,96 (m, 2H); 1,83-1,54 (m, 6H); 1,41-1,28 (m, 16H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 110

Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



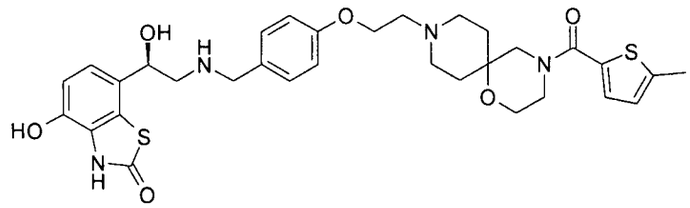
a) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (R)-terc-butilo



Se añadió una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etil (ejemplo 108, etapa c) (0,426 g) en MeCN (2 ml) por goteo a una solución de trifluoroacetato de (5-metiltiofeno-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,154 g) y trietilamina (0,15 ml) en MeCN (5 ml) a temperatura ambiente en argón. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C en argón durante 16 horas y después a 80°C durante otras 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo a DCM, se lavó con salmuera y agua (x 2), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el sólido marrón mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido amarillo. Producto 0,246 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (d, J = 3,6Hz, 1H); 6,89 (s, 2H); 6,70-6,59 (m, 4H); 6,51 (d, J = 8,2Hz, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,20-4,10 (m, 4H); 3,74 (s, 4H); 3,59-3,44 (m, 4H); 2,93-2,77 (m, 4H); 2,61 (s, 2H); 2,47 (s, 3H); 1,93-1,84 (m, 2H); 1,74-1,60 (m, 2H); 1,52 (s, 9H). No se observaron tres protones intercambiables.

b) Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



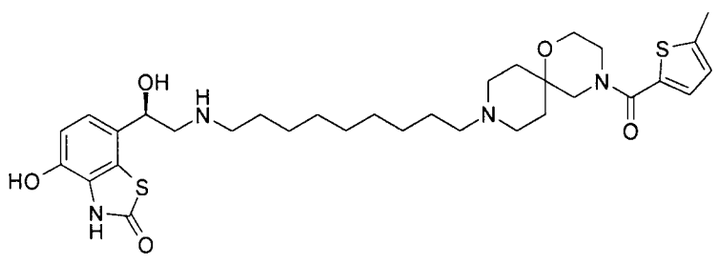
Se añadió ácido trifluoroacético (0,75 ml) a una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo (ejemplo 110, etapa a) (0,243 g) en DCM (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió tolueno (30 ml) y se evaporó la mezcla de reacción al vacío (x 3). Se purificó el residuo mediante HPLC (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,65 g.

m/z 639 $(M+H)^+$

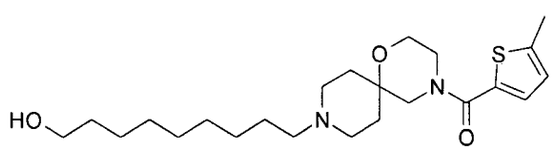
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,44 (s, 1 H), 7,40-7,35 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 3,7Hz, 1 H), 7,02-6,97 (m, 2 H), 6,92 (d, J = 8,36 Hz, 1 H), 6,78-6,76 (m, 1 H), 6,71 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 4,93-4,88 (m, 1 H), 4,21 (t, J = 5,17 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,76-3,70 (m, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 3,11-3,07 (m, 2 H), 3,07-3,01 (m, 2 H), 3,03-2,91 (m, 2 H), 2,88-2,76 (m, 2 H), 2,47 (d, J = 1,0Hz, 3 H), 2,02-1,93 (m, 2 H), 1,74-1,61 (m, 2 H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 111

Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



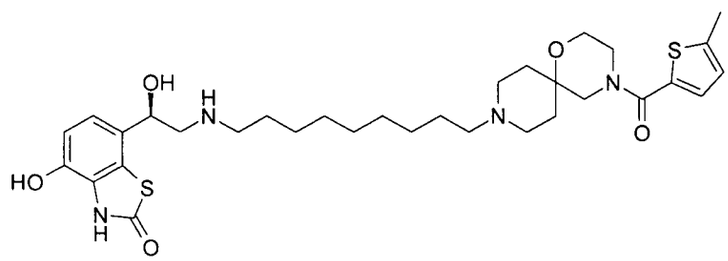
a) (9-(9-Hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-metiltiofeno-2-il)metanona



Se añadió una solución de 9-bromo-1-nonanol (0,314 g) en MeCN (3 ml) a una solución de trifluoroacetato de (5-metiltiofeno-2-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 9, etapa b) (0,263 g) y trietilamina (0,395 ml) en MeCN (7 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C en argón durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo a DCM, se lavó con salmuera (x 2), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido blanco se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Producto 0,352 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (d, J = 3,6Hz, 1H); 6,71 (dd, J = 3,6, 1,2Hz, 1H); 3,73 (s, 4H); 3,66-3,60 (m, 4H); 3,22 (s, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,50 (d, J = 1,0Hz, 3H); 2,15 (s, 1H); 2,11-1,97 (m, 2H); 1,83 (s, 2H); 1,61-1,50 (m, 3H); 1,32 (s, 11H). No se observó un protón intercambiable.

b) Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,064 ml) a una solución de (9-(9-hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-metiltiofeno-2-il)metanona (ejemplo 111, etapa a) (0,350 g) en DCM (15 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y después se le añadió periodinano de Dess-Martin (0,527 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (14 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (14 ml) y EtOAc (30 ml) y esta se agitó durante 5 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 ml), se trataron con ácido acético (0,159 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite amarillo se disolvió en MeOH seco (15,6 ml), se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,327 g) y después ácido acético (0,071 ml) y tamices moleculares 3Å. Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,176 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió otra parte de triacetoxiborohidruro sódico (0,075 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17

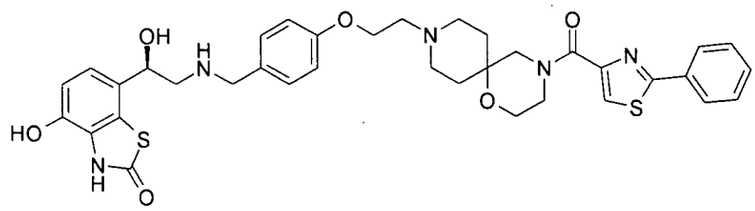
horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,127 g.

m/z 631 $(M+H)^+$

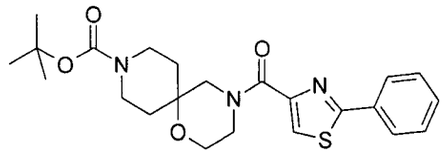
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,49 (s, 1H); 7,20 (d, J = 3,7Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,3Hz, 1H); 6,79-6,76 (m, 1H); 6,73 (d, J = 8,3Hz, 1H); 4,97-4,91 (m, 1H); 3,76-3,72 (m, 4H); 3,62 (s, 2H); 3,20-3,04 (m, 4H); 3,03-2,93 (m, 3H); 2,95-2,84 (m, 3H); 2,47 (d, J = 1,0Hz, 3H); 2,11-2,01 (m, 2H); 1,80-1,62 (m, 6H); 1,40-1,31 (m, 10H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 112

Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



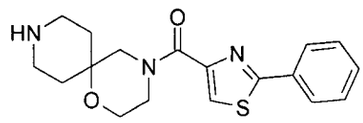
a) 4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se trató una solución de hidrocloruro 1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc-butilo* (WuXi PharmaTech) (0,60 g) en DMF (11 ml) con trietilamina (1,1 ml), después con ácido 2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,421 g) y por último con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,09 g). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 7 horas. Se extrajo el DMF al vacío. Se integró el residuo a EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite marrón se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido marrón. Producto 0,857 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H); 7,92 (s, 2H); 7,47 (d, J = 4,1Hz, 3H); 4,13-3,96 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,73 (s, 2H); 3,29-3,13 (m, 2H); 1,94-1,83 (m, 2H); 1,62-1,51 (m, 3H); 1,45 (s, 9H).

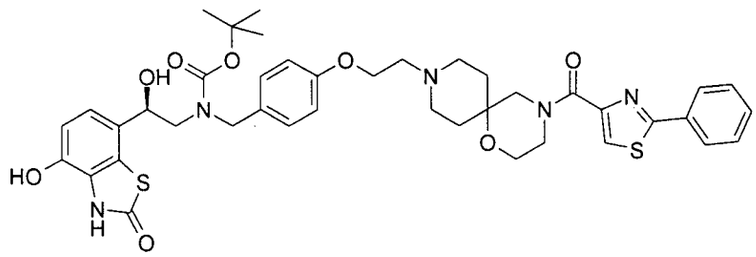
b) (2-feniltiazol-4-il) (1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona



Se añadió ácido trifluoroacético (3,8 ml) a una solución de 4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 112, etapa a) (0,85 mg) en DCM (15,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió tolueno (30 ml) y se evaporó la mezcla al vacío. Se disolvió el residuo amarillo en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX (intercambio catiónico fuerte) prehumedecido con MeOH. Se lavó el cartucho con MeOH y se eluyó con amoníaco 2M en MeOH. Se evaporó el eluyente al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido marrón. Producto 0,629 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H); 7,95-7,90 (m, 2H); 7,49-7,44 (m, 3H); 4,07 (br s, 1H); 3,99 (br s, 1H); 3,88-3,79 (m, 3H); 3,70 (br s, 1H); 3,02-2,81 (m, 3H); 2,80-2,69 (m, 1H); 1,83 (d, J = 13,7Hz, 2H); 1,70-1,44 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

c) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

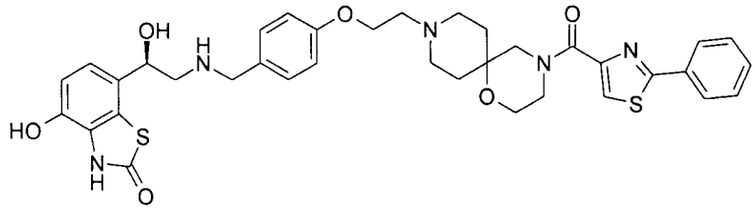


Se añadió una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etil (ejemplo 108, etapa c) (0,619 g) en MeCN (3 ml) por goteo a una solución de (2-feniltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 112, etapa b) (0,274 g) y trietilamina (0,22 ml) en MeCN (7,3 ml) a temperatura ambiente en argón. Se agitó la mezcla resultante a 80 °C en argón durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo a DCM, se lavó con salmuera y agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en éter de petróleo (40-60 °C) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo. Producto 0,42 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04-7,95 (m, 1H); 7,94-7,79 (m, 2H); 7,50-7,41 (m, 2H); 7,40-7,28 (m, 1H); 7,02-6,81 (m, 2H); 6,70-6,37 (m, 3H); 4,84-4,70 (m, 1H); 4,25-3,92 (m, 6H); 3,87-3,75

(m, 3H); 3,74-3,58 (m, 2H); 3,57-3,36 (m, 2H); 2,99-2,77 (m, 3H); 2,76-2,43 (m, 3H); 2,01-1,86 (m, 2H); 1,84-1,58 (m, 2H); 1,52 (s, 9H). No se observaron tres protones intercambiables.

d) Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



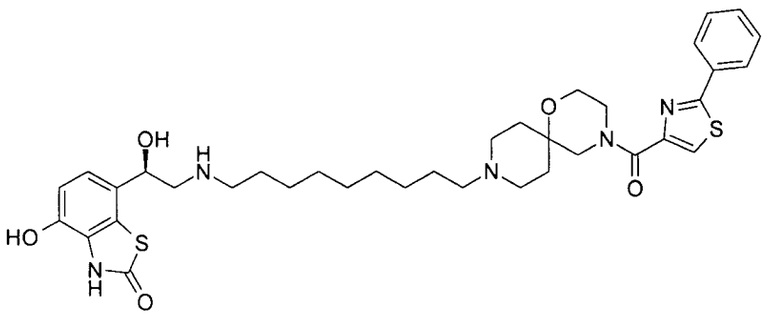
Se añadió ácido trifluoroacético (1,2 ml) a una solución de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 112, etapa c) (0,415 g) en DCM (4,7 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió tolueno (40 ml) y se evaporó la mezcla de reacción al vacío (x 2). Se purificó el residuo mediante HPLC (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,176 g.

m/z 702 $(M+H)^+$

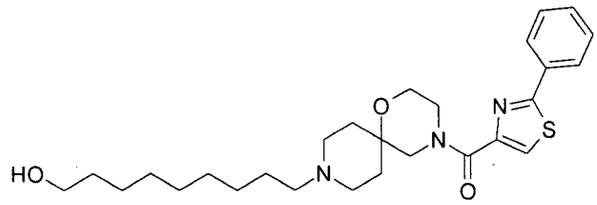
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,07 (s, 1H); 7,94 (br s, 2H); 7,51-7,39 (m, 5H); 7,06 (br s, 2H); 6,93 (d, J = 8,4Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,4Hz, 1H); 4,92-4,88 (m, 1H); 4,38 (br s, 2H); 4,24-4,14 (m, 2H); 4,03-3,49 (m, 10H); 3,38-3,28 (m, 2H); 3,08-3,00 (m, 2H); 2,33-2,22 (m, 2H); 1,87 (br s, 2H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 113

Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



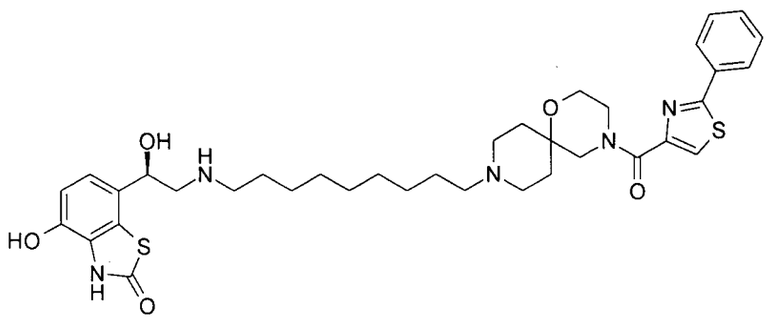
a) (9-(9-Hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-feniltiazol-4-il)metanona



Se añadió una solución de 9-bromo-1-nonanol (0,346 g) en MeCN (3 ml) a una solución de (2-feniltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 112, etapa b) (0,355 g) y trietilamina (0,288 ml) en MeCN (7 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C en argón durante 17 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo a DCM, se lavó con salmuera (x 2), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite amarillo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-7% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Producto 0,378 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H); 8,00-7,87 (m, 2H); 7,57 (s, 1H); 7,49-7,42 (m, 2H); 4,16-4,08 (m, 2H); 3,81 (s, 4H); 3,72 (br s, 1H); 3,63 (t, J = 6,6Hz, 2H); 3,33-2,64 (m, 6H); 2,25-2,04 (m, 3H); 1,79 (s, 3H); 1,61-1,50 (m, 3H); 1,39-1,25 (m, 9H).

b) Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,059 ml) a una solución de (9-(9-hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-feniltiazol-4-il)metanona (ejemplo 113, etapa a) (0,373 g) en DCM (6,3 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y después se le añadió periodinano de Dess-Martin (0,489 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió solución saturada de tiosulfato de sodio (14 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (14 ml) y EtOAc (30 ml) y esta se agitó durante 5 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se trataron con ácido acético (0,148 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite amarillo se disolvió en MeOH seco (15 ml), se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-

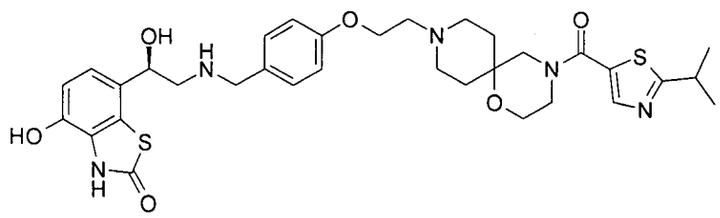
hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,303 g) y después ácido acético (0,066 ml) y tamices moleculares 3Å. Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,163 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,118 g.

m/z 694 $(M+H)^+$

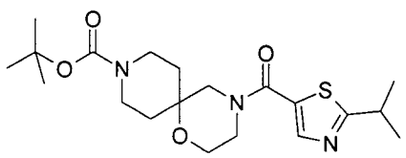
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,31 (s, 1H); 7,97 (br s, 1H); 7,99-7,91 (m, 2H); 7,51-7,44 (m, 3H); 6,95 (d, J = 8,4Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,4Hz, 1H); 4,97-4,89 (m, 1H); 3,99-3,86 (m, 2H); 3,85-3,63 (m, 4H); 3,14-3,01 (m, 2H); 3,00-2,91 (m, 3H); 2,90-2,56 (m, 4H); 2,12-1,97 (m, 2H); 1,85-1,47 (m, 6H); 1,43-1,22 (m, 10H). Un protón oculto por el disolvente y no se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 114

Ditrifluoracetato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo

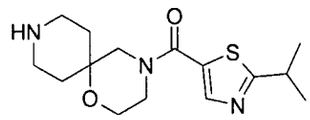


Se trató una solución de hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo (WuXi PharmaTech) (0,694 g) en DMF (13 ml) con trietilamina (1,3 ml), después con ácido 2-isopropiltiazol-5-carboxílico (ejemplo 55, etapa b) (0,406 g) y por último con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,26 g). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se extrajo el DMF al vacío. Se integró el residuo a EtOAc (40 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 40 ml), agua (40 ml) y

salmuera (40 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite viscoso anaranjado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-7% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite viscoso anaranjado. Producto 0,765 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (s, 1H); 3,75 (d, J = 3,2Hz, 6H); 3,55 (d, J = 4,3Hz, 2H); 3,36-3,28 (m, 1H); 3,15 (s, 2H); 1,89-1,78 (m, 2H); 1,58 (s, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,42 (d, J = 6,9Hz, 6H).

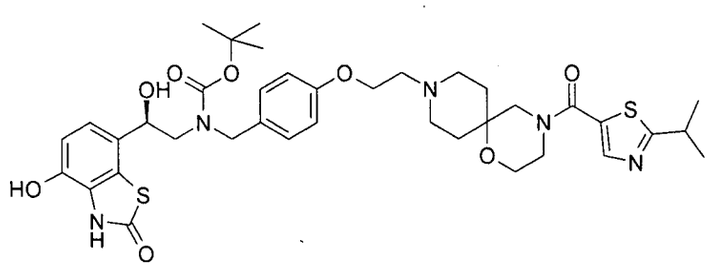
b) (2-isopropiltiazol-5-il) (1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona



Se añadió ácido trifluoroacético (3,9 ml) a una solución de 4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 113, etapa a) (0,765 g) en DCM (14,8 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió tolueno (30 ml) y se evaporó la mezcla al vacío. Se disolvió el residuo amarillo en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX (intercambio catiónico fuerte) prehumedecido con MeOH. Se lavó el cartucho con MeOH y se eluyó con amoníaco 2M en MeOH. Se evaporó el eluyente al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido amarillo. Producto 0,552 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H); 3,79-3,71 (m, 4H); 3,64-3,44 (m, 2H); 3,36-3,26 (m, 1H); 2,96-2,87 (m, 2H); 2,85-2,73 (m, 2H); 1,86-1,75 (m, 2H); 1,59 (s, 2H); 1,42 (d, J = 6,9Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

c) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

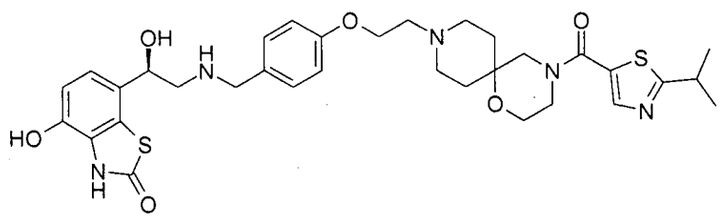


Se añadió una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etil (ejemplo 108, etapa c) (0,575 g) en MeCN (3 ml) por goteo a una solución de (2-isopropiltiazol-5-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 114, etapa b) (0,229 g) y trietilamina (0,21 ml) en MeCN (7,3 ml) a temperatura ambiente en argón. Se agitó la mezcla resultante a 80 °C en argón durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo a DCM (25 ml), se lavó con salmuera (20 ml) y agua (20 ml), se secó

con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-8% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido amarillo. Producto 0,395 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1 H); 7,01-6,83 (s, 2 H); 6,70-6,62 (m, 3 H); 6,57-6,47 (m, 1 H); 4,79 (s, 1 H); 4,25-4,06 (m, 3 H); 3,77-3,63 (m, 4 H); 3,57-3,39 (m, 4H); 3,34-3,26 (m, 2H); 2,90 (s, 4 H); 2,61 (s, 2 H); 1,95-1,85 (m, 2 H); 1,63 (s, 2H); 1,51 (s, 9 H); 1,45-1,37 (m, 6 H). No se observaron tres protones intercambiables.

d) Ditrifluoracetato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



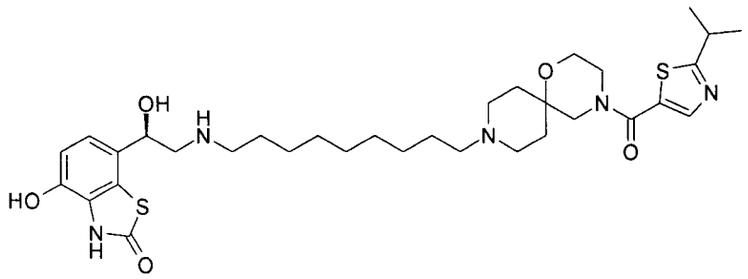
Se añadió ácido trifluoroacético (1,2 ml) a una solución de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 114, etapa c) (0,39 g) en DCM (4,7 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió tolueno (30 ml) y se evaporó la mezcla de reacción al vacío (x 3). Se purificó el residuo mediante HPLC (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,201 g.

m/z 668 $(M+H)^+$

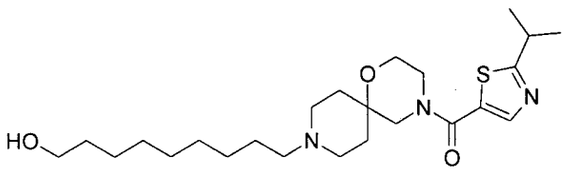
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 7,91 (s, 1H); 7,42 (d, J = 8,6Hz, 2H); 7,06 (d, J = 8,6Hz, 2H); 6,93 (d, J = 8,3Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,3Hz, 1H); 4,91-4,88 (m, 1H); 4,38 (t, J = 4,9Hz, 2H); 4,24-4,15 (m, 2H); 3,82-3,71 (m, 5H); 3,66-3,57 (m, 4H); 3,56-3,48 (m, 2H); 3,38-3,25 (m, 1H); 3,08-3,00 (m, 2H); 2,29-2,17 (m, 2H); 2,12-1,93 (br s, 1H); 1,88-1,73 (m, 2H); 1,38 (d, J = 6,7Hz , 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 115

Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



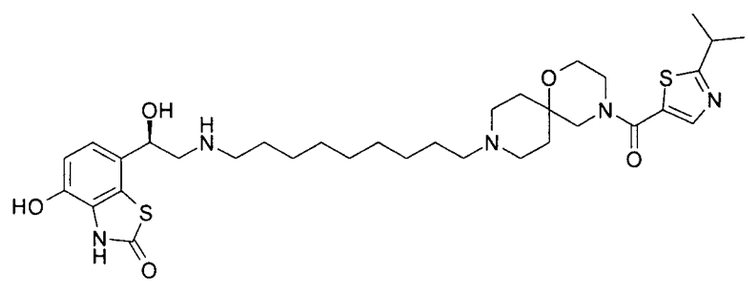
a) (9-(9-Hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-5-il)metanona



Se añadió una solución de 9-bromo-1-nonanol (0,446 g) en MeCN (3,9 ml) a una solución de (2-isopropiltiazol-5-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 114, etapa b) (0,395 g) y trietilamina (0,36 ml) en MeCN (8,6 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C en argón durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo a DCM (25 ml), se lavó con salmuera (20 ml) y agua (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Producto 0,329 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H); 3,74 (s, 4H); 3,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,36-3,26 (m, 1H); 3,10-2,49 (m, 5H); 2,03-1,91 (m, 3H); 1,68 (s, 2H); 1,61-1,50 (m, 3H); 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 1,36-1,29 (m, 11H). No se observó un protón intercambiable.

b) Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,055 ml) a una solución de (9-(9-hidroxinonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-5-il)metanona (ejemplo 115, etapa a) (0,325 g) en DCM (13 ml) a 0 °C en argón. Se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y después se le

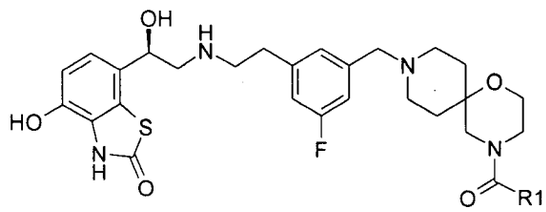
añadió periodinano de Dess-Martin (0,458 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y media. A la mezcla se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (14 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (14 ml) y EtOAc (28 ml) y esta se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se trató con ácido acético (0,16 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite amarillo se disolvió en MeOH seco (15 ml), se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,284 g) y después ácido acético (0,062 ml) y tamices moleculares 3Å. Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,153 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,090mg.

m/z 660 $(M+H)^+$

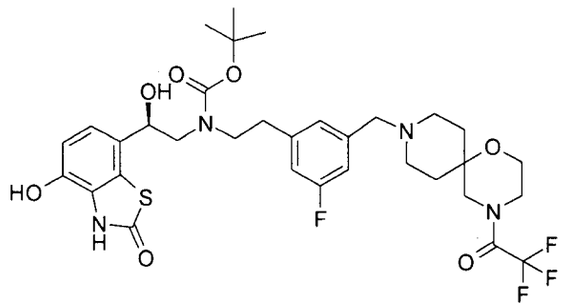
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH) δ 8,50 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 6,95 (d, J = 8,5Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,5Hz, 1H); 4,96-4,90 (m, 1H); 3,79-3,68 (m, 4H); 3,64-3,55 (m, 2H); 3,38-3,26 (m, 1H); 3,11-3,05 (m, 2H); 3,04-2,92 (m, 4H); 2,86-2,69 (m, 4H); 2,07-2,04 (m, 2H); 1,76-1,55 (m, 6H); 1,39-1,36 (m, 7H); 1,36-1,31 (m, 9H). No se observaron cinco protones intercambiables.

pCE_{50} y actividad intrínseca. La actividad intrínseca se expresa como una fracción relativa a la actividad máxima determinada para el formoterol en cada experimento.

Ejemplos 116-182



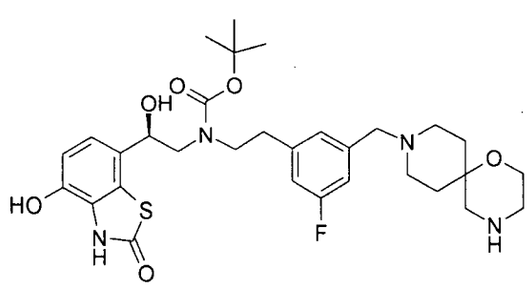
a) 3-fluoro-5-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de *(R)-terc*-butilo



Se trató una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(3-fluoro-5-(2-hidroxietil)becil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 41, etapa c) (0,8 g) en diclorometano (50 ml) a 20 °C con ácido trifluoroacético (0,152 ml) y después con Periodinano de Dess-Martin (1,091 g) y se agitó la mezcla resultante a 20 °C durante 40 minutos. Se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (20 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se agitó fuertemente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (x2), se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se extrajo el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (3 ml) y se añadió a una solución de (R)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona, HCl (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,780 g) en metanol (20 ml) con ácido acético(0,113 ml). Se trató la mezcla con cianoborohidruro de sodio (0,186 g) y se agitó durante 2 horas a 20 °C. Se añadió trietilamina (0,69 ml) y después di-*terc* butildicarbonato (0,689 ml) y la agitación continuó durante 2 horas a 20 °C. Se extrajo el disolvente a presión reducida y se separó el residuo en acetato de etilo y salmuera. Se secó la fase orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se extrajo el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano con una solución acuosa de amoníaco a una concentración de 1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,7 g.

m/z 713,3 $(M+H)^+$

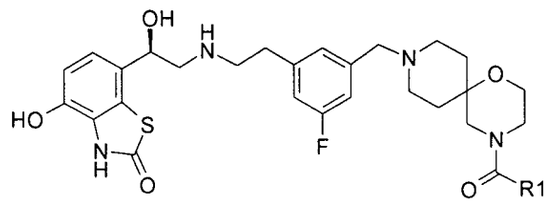
b) 3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenetil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de *(R)-terc*-butilo



Se dejó reposar una solución de 3-fluoro-5-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (ejemplos 116-182, etapa a) (0,7 g) en solución acuosa de amoníaco al 35% (15 ml) a 20 °C durante 40 minutos. Se evaporó la mezcla de reacción hasta la mitad del volumen inicial a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y se pasó la solución a través de un cartucho de sílice C18 de 10g que se había prehumedecido con agua. Se enjuagó la columna con agua (20 ml) y después con metanol (50 ml) para dar el producto. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se formó un azeótropo del residuo con acetonitrilo (x2) para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,580 g.

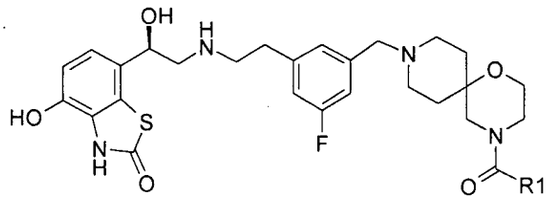
m/z 617 $(M+H)^+$

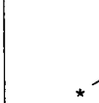
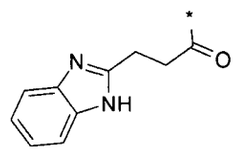
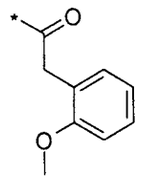
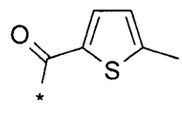
c) Síntesis paralela– Preparación de los ejemplos 116-182

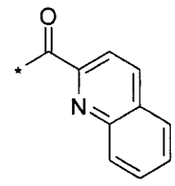
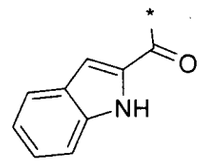
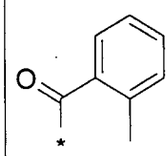
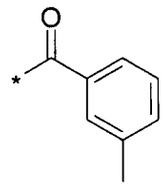
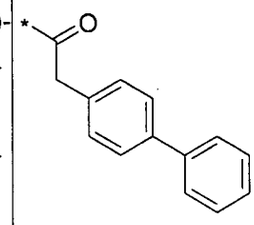
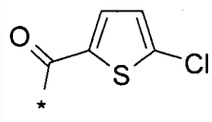


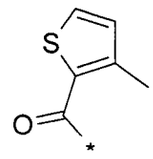
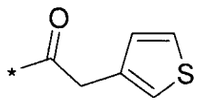
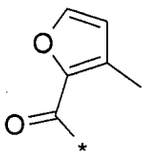
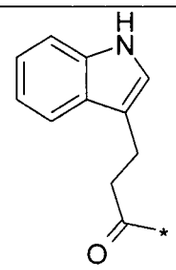
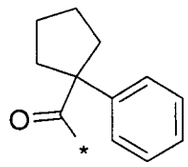
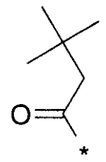
Se dividió en alícuotas de 30 ul de volumen total una solución de 3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-ilmetil)-5-fluorofenetil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (ejemplos 116-182, etapa b) (496 mg) y trietilamina (244 mg) en NMP (2,4 ml). A cada alícuota se le añadió una solución del ácido adecuado (0,01 mmol) en NMP (80 ul) seguida de una solución de HATU (4,9 mg) en NMP (30 ul). Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió acetonitrilo (800 ul) a la solución y se pasó a través de resina 'Tosic-65' (350 mg). Se lavó la resina con acetonitrilo (800 ul) y se recolectaron los productos del lavado combinados y se pasaron nuevamente a través de la resina 'Tosic-65'. Después se lavó la resina con acetonitrilo (3 ml). Se pasó una solución de amoníaco en metanol (2,5 ml de una solución 3,5 M) a través de la resina y se evaporaron los productos del lavado resultantes bajo una corriente de gas nitrógeno. Se disolvió el residuo en ácido fórmico (250 uL) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió acetonitrilo (600 ul) a la solución y se pasó a través de la resina 'Tosic-65' (350 mg). Se lavó la resina con acetonitrilo (800 ul) y se recolectaron los productos del lavado combinados y se pasaron nuevamente a través de la resina 'Tosic-65'. Después se lavó la resina con acetonitrilo (3 ml). Se pasó a través de la resina una solución de amoníaco en metanol (2,5 ml de una solución 3,5 M) y se evaporaron los productos del lavado resultantes bajo una corriente de

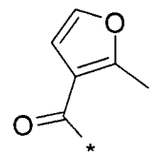
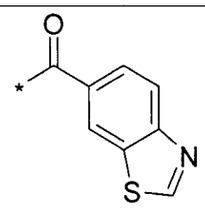
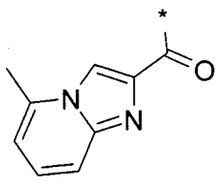
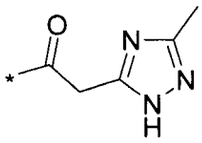
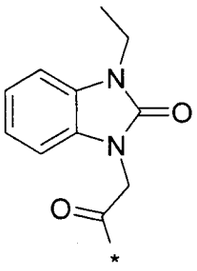
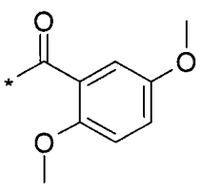
gas nitrógeno. Se añadió DMSO (200 uL) al residuo y se pasó la solución resultante a través de una columna de prep. C18 'Sunfire' (19x50 mm) utilizando una elución con gradiente concentrada de acetonitrilo y solución acuosa de TFA al 0,1% para su purificación. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar los compuestos del título.

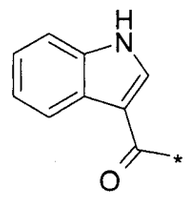
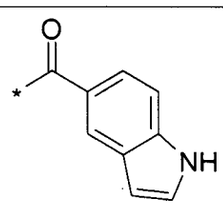
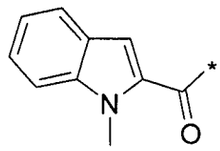
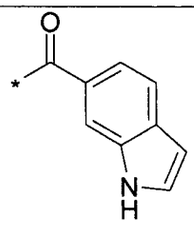
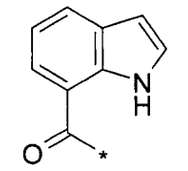
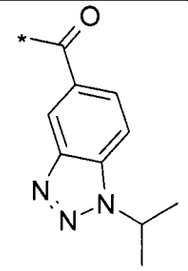


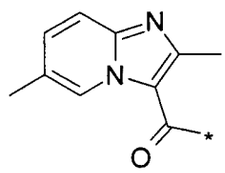
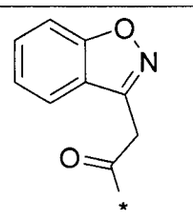
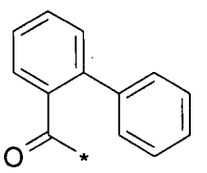
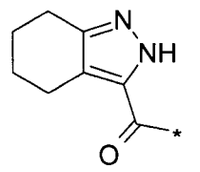
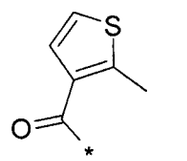
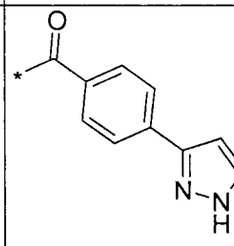
Ejemplo N.º	NOMBRE		MWt+1 observado	Tiempo de retención* (min.)
116	(R)-7-(2-(3-((4-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		689,4	0,97
117	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-(2-metoxifenil)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		665,3	1,14
118	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		641,3	1,1

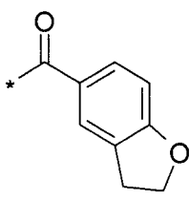
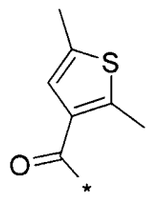
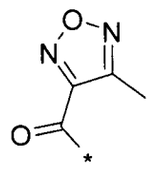
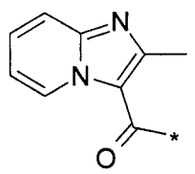
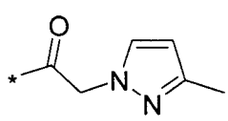
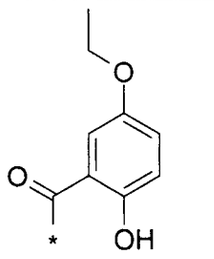
119	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(quinolina-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		672,3	1,11
120	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-indol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		660,3	1,19
121	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-metilbenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		635,3	1,07
122	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(3-metilbenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		635,3	1,1
123	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(bifenil-4-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		711,4	1,25
124	(R)-7-(2-(3-((5-clorotiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		661,2	1,16

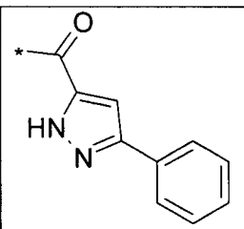
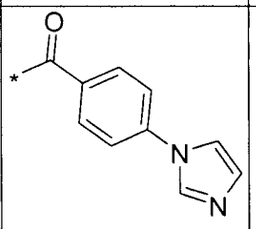
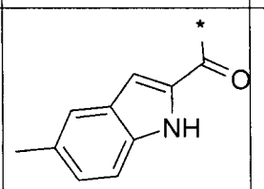
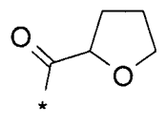
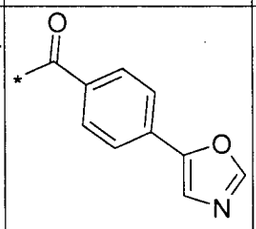
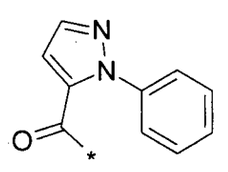
125	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(3-metiltiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		641,3	1
126	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-(tiofen-3-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		641,3	0,98
127	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(3-metilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		625,3	1,1
128	(R)-7-(2-(3-((4-(3-(1H-indol-3-il)propanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		688,4	1,03
129	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(1-fenilciclopentancarbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		689,5	1,1
130	(R)-7-(2-(3-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		615,4	1,1

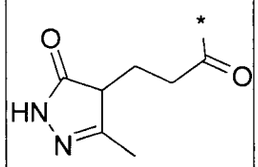
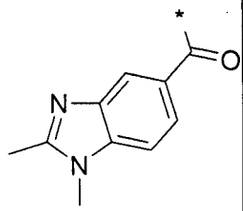
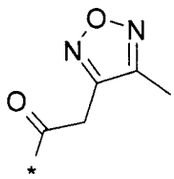
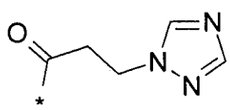
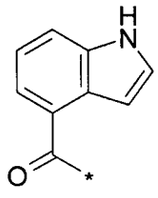
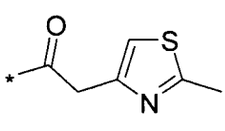
131	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-metilfuran-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		625,3	1,1
132	(R)-7-(2-(3-((4-(benzo[d]tiazol-6-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		678,3	1,02
133	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		675,3	0,98
134	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		640,4	0,9
135	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		719,4	1,16
136	(R)-7-(2-(3-((4-(2,5-dimetoxibenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		681,3	1,11

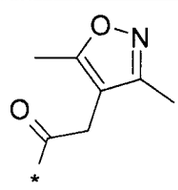
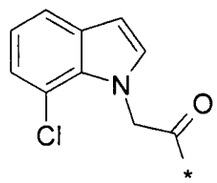
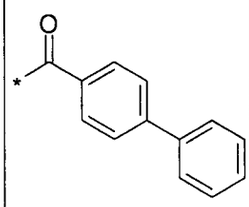
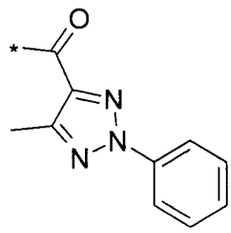
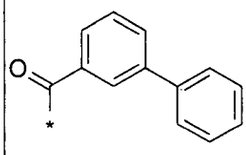
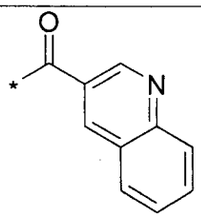
137	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-indol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		660,3	1,09
138	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-indol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		660,3	1,05
139	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		674,3	1,09
140	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-indol-6-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		660,3	1,11
141	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-indol-7-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		660,3	1,13
142	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		704,4	1,04

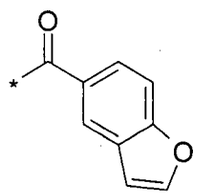
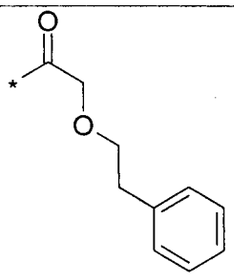
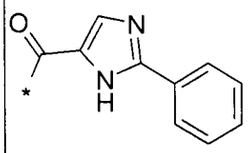
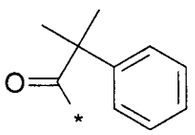
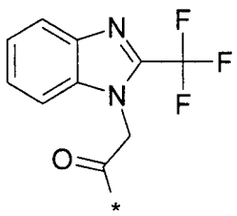
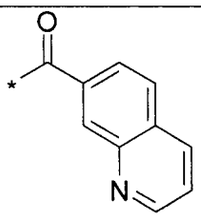
143	(R)-7-(2-(3-((4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		689,4	0,82
144	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(benzo[d]isoxazol-3-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		676,3	1,01
145	(R)-7-(2-(3-((4-(bifenilcarbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		697,4	1,3
146	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		665,3	1,13
147	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-metiltiofeno-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		641,3	1,11
148	(R)-7-(2-(3-((4-(4-(1H-pirazol-3-il)benzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		687,4	1,07

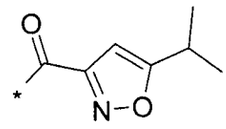
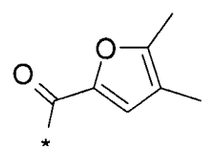
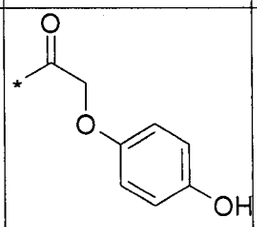
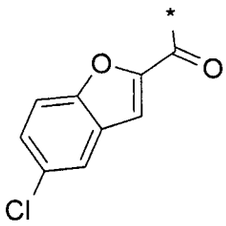
149	(R)-7-(2-(3-((4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		663,3	1,07
150	(R)-7-(2-(3-((4-(2,5-dimetiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		655,3	1,15
151	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		627,3	1,05
152	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		675,4	0,88
153	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		639,3	0,97
154	(R)-7-(2-(3-((4-(5-etoxi-2-hidroxibenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		681,4	1,03

155	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(3-fenil-1H-pirazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		687,3	1,11
156	(R)-7-(2-(3-((4-(4-(1H-imidazol-1-il)benzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		687,4	0,81
157	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		674,4	1,14
158	7-((R)-2-(3-fluoro-5-((4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		615,3	0,84
159	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(4-(oxazol-5-il)benzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		688,3	0,97
160	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(1-fenil-1H-pirazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		687,3	1,16

161	7-((1R)-2-(3-fluoro-5-((4-(3-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		669,4	0,97
162	(R)-7-(2-(3-((4-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		689,4	0,92
163	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		641,3	1,02
164	(R)-7-(2-(3-((4-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		640,3	0,88
165	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-indol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		660,4	1,03
166	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-(2-metiltiazol-4-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		656,3	0,93

167	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		654,3	0,93
168	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(7-cloro-1H-indol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		708,3	1,12
169	(R)-7-(2-(3-((4-(bifenilcarbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		697,4	1,18
170	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		702,3	1,13
171	(R)-7-(2-(3-((4-(bifenilcarbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		697,4	1,34
172	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(quinolina-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		672,3	1,05

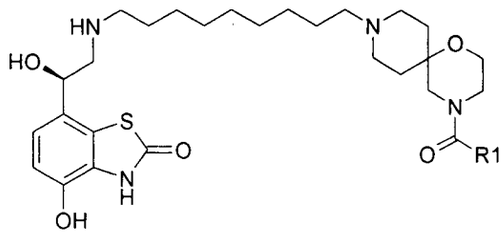
173	(R)-7-(2-(3-((4-(benzofuran-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		661,3	1,12
174	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-fenetoxiacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		679,4	1,22
175	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-fenil-1H-imidazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		687,4	1
176	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-metil-2-fenilpropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		663,4	1,23
177	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		743,3	1,14
178	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(quinolina-7-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		672,3	0,93

179	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(5-isopropilisoxazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		654,4	1,13
180	(R)-7-(2-(3-((4-(4,5-dimetilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		639,3	1,07
181	(R)-7-(2-(3-fluoro-5-((4-(2-(4-hidroxifenoxi)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		667,3	0,92
182	(R)-7-(2-(3-((5-clorobenzofuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-fluorofenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		695,3	1,12

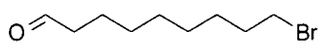
Condiciones analíticas de HPLC: Columna SunFire™ C18 2,5µm 4,6x30mm (Waters Corporation), MeCN/soluc. ac. de TFA al 0,1%, gradiente MeCN al 5-95%).

Tiempo (min.)	% de solución acuosa	% de MeCN	Flujo (ml/min.)
0,3	95	5	2,5
2,7	5	95	2,5
2,8	5	95	2,5
2,9	95	5	2,5

Ejemplos 183-222



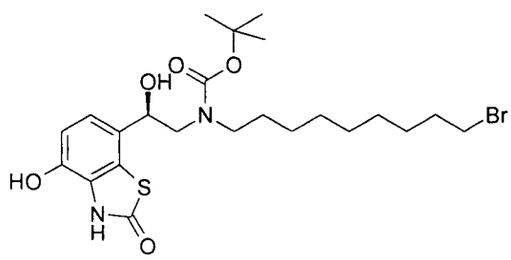
a) 9-Bromononanal



Se añadieron *N*-etildiisopropilamina (23 ml) y DMSO (9,7 ml) a una solución de 9-bromo-1-nonanol (10,0 g) en DCM seco (230 ml) a temperatura ambiente en argón. Se enfrió la mezcla a -15 °C y se añadió un complejo de trióxido de azufre y piridina (21,4 g) en 4 partes en intervalos de 5 minutos. Se agitó la mezcla durante 15 minutos después de finalizada la adición del agua (200 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa de bisulfato de sodio 1M (4 x 250 ml), una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (250 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite anaranjado. Producto 9,02g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,77 (t, J = 1,8 Hz, 1H); 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,42 (td, J = 7,3, 1,8 Hz, 2H); 1,89-1,80 (m, 2H); 1,66-1,57 (m, 2H); 1,58-1,26 (m, 8 H).

b) 9-bromononil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de *(R)-terc*-butilo



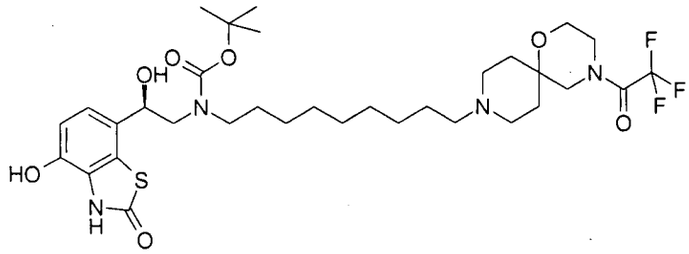
Se agitó una solución de 9-bromononanal (ejemplo 183-222, etapa a) (3,48 g), hidrocloruro de (R)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1 parte d) (4,54 g) y ácido acético (0,99 ml) en DMF seco (91 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,00g) en

4 porciones en intervalos de 2 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 0° C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,12 g) a la mezcla de reacción, se agitó durante 1 hora y media, y después se enfrió a 0 °C y se desactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (220 ml). Se añadió acetato de etilo (200 ml) y se agitó fuertemente la mezcla durante 15 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70%/éter de petróleo (40/60 °C) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo. Producto 1,68g.

m/z 532 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,02-6,90 (m, 1H); 6,78 (d, J = 8,4Hz, 1H); 4,92-4,87 (m, 1H); 3,63-3,27 (m, 5H); 3,20-3,04 (m, 1H); 1,89-1,79 (m, 2H); 1,71-1,17 (m, 21H) + no se observaron 3 protones intercambiables.

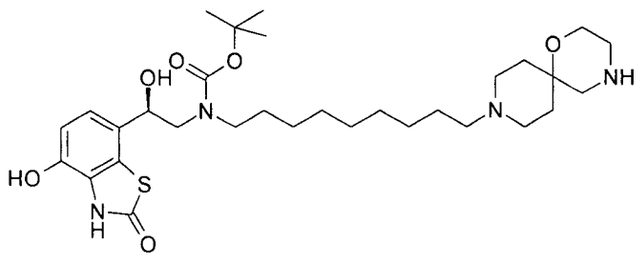
c) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(9-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonil)carbamato de *(R)-terc*-butilo



Se añadió por goteo una solución de 9-bromononil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (R)-terc-butilo (ejemplo 183-222, etapa b) (1,68 g) en MeCN (8 ml) a una solución de trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)etanona (ejemplo 12, etapa d) (1,18 g) y trietilamina (0,81 ml) en MeCN (8 ml). Se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 18 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se extrajo el disolvente al vacío. Se integró el residuo de color marrón a DCM y se lavó la fase orgánica con agua (x2) y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó la espuma marrón mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Producto 500mg.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,95 (s, 1H); 6,80 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H); 4,93 (s, 1H); 3,79-3,26 (m, 10H); 3,03-2,64 (m, 6H); 2,10-1,98 (m, 4H); 1,78-1,70 (m, 2H); 1,48 (s, 9H); 1,36-0,96 (m, 12H) más 3 protones intercambiables no observados.

d) 9-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

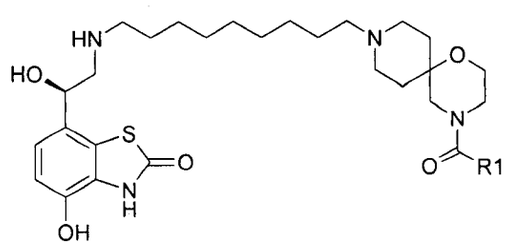


Se añadió una solución de carbonato de potasio (165 mg) en agua (24 ml) a una solución de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(9-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonil)carbamato (R)-*terc*-butilo (ejemplo 183-222, etapa c) (495 mg) en MeOH (24 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extrajo metanol mediante evaporación bajo una corriente de gas nitrógeno conservando la mezcla de reacción a 30 °C. Se añadió agua (20 ml) y salmuera (80 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (5 x 60 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo sólido marrón se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con (2M NH_3 en MeOH)/DCM al 0-20 % para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido amarillo. Producto 323mg.

m/z 607 $(M+H)^+$

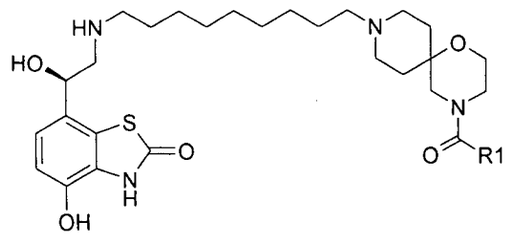
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 6,80-6,68 (m, 1H); 6,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,58 (br s, 1H); 4,69-4,56 (m, 1H); 3,44 (t, J = 3,9Hz, 2H); 3,20-3,11 (m, 2H); 3,05-2,94 (m, 2H); 2,57 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 2,50-2,46 (m, 2H); 2,40-2,31 (m, 2H); 2,25-2,13 (m, 4H); 1,77-1,68 (m, 2H); 1,45-1,02 (m, 25H) + no se observaron 3 protones intercambiables.

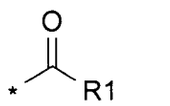
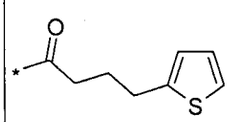
e) Química paralela– preparación de los ejemplos 183-222

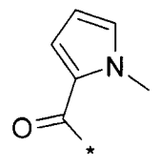
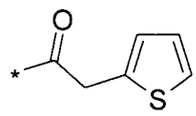
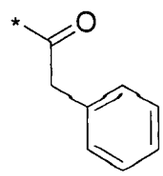
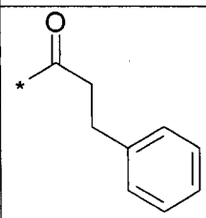
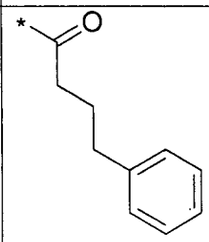
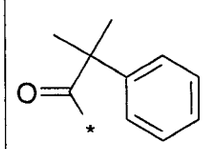
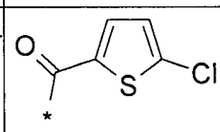


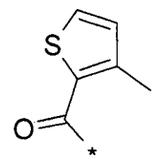
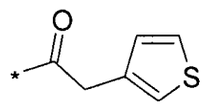
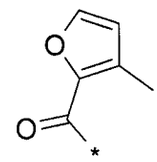
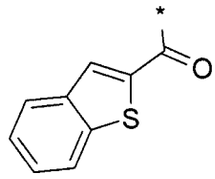
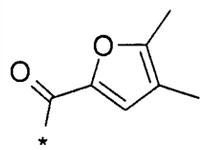
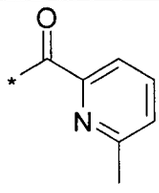
Se dividió en alícuotas de 30 ul de volumen total una solución de 9-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (292 mg) y trietilamina (ejemplos 183-222, etapa d) (0,20 ml) en NMP (1,14 ml). A cada alícuota se le añadió una solución del ácido adecuado (0,01 mmol) en

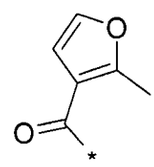
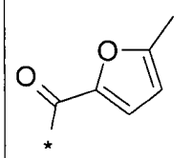
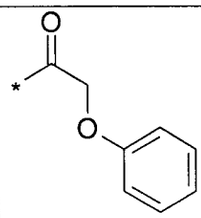
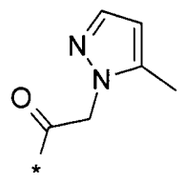
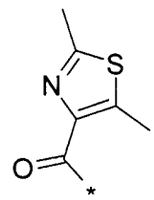
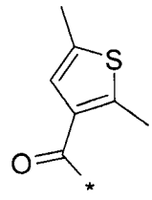
NMP (80 ul) seguida por una solución de HATU (4,0 mg) en NMP (30 ul). Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetonitrilo (800 ul) a la solución y se pasó a través de resina 'Tosic-65' (350 mg). Se lavó la resina con acetonitrilo (800 ul) y se recolectaron los productos del lavado combinados y se pasaron nuevamente a través de la resina 'Tosic-65'. Después se lavó la resina con acetonitrilo (3 ml). Se pasó amoníaco (en metanol 3,5 M; 2,4 ml) a través de la resina y se evaporaron los productos del lavado resultantes bajo una corriente de gas nitrógeno. Se disolvió el residuo en ácido fórmico (250 uL) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetonitrilo (600 ul) a la solución y se pasó a través de resina 'Tosic-65' (350 mg). Se lavó la resina con acetonitrilo (800 ul) y se recolectaron los productos del lavado combinados y se pasaron nuevamente a través de la resina 'Tosic-65'. Después se lavó la resina con acetonitrilo (3 ml). Se pasó amoníaco (en metanol 3,5 M; 2,4 ml) a través de la resina y se evaporaron los productos del lavado resultantes bajo una corriente de gas nitrógeno. Se añadió DMSO (360 uL) al residuo y se pasó la solución resultante a través de una columna de prep. C18 'Sunfire' (19 x 50 mm) utilizando una elución con gradiente concentrada de acetonitrilo y solución acuosa de TFA al 0,1% para su purificación. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar los compuestos del título.

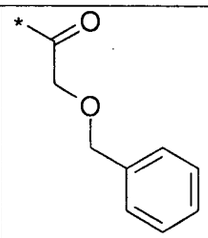
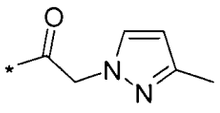
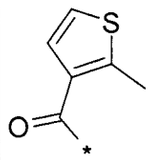
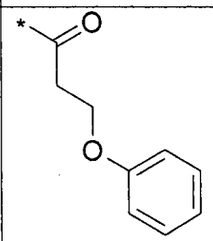
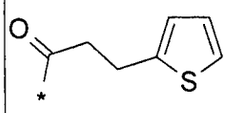
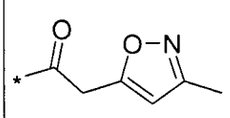


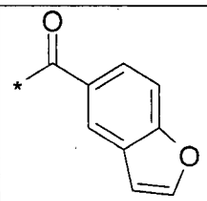
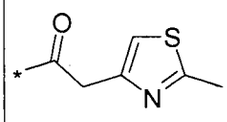
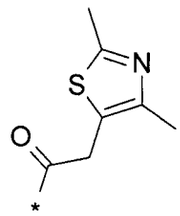
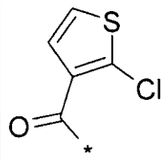
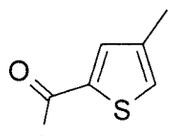
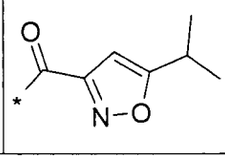
Ejemplo N.º	NOMBRE		MWt+1 observado	Tiempo de retención * (min.)
183	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(4-(tiofen-2-il)butanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		659,4	1,24

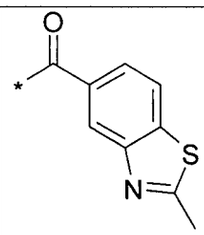
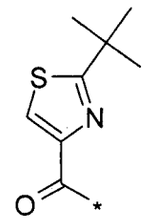
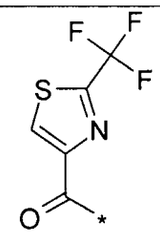
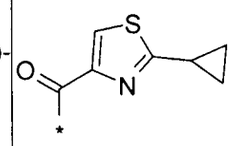
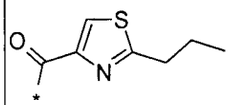
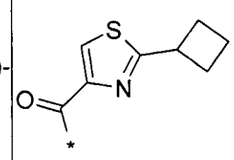
184	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		614,4	1,11
185	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-(tiofen-2-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		631,3	1,11
186	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-fenilacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		625,4	1,16
187	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(3-fenilpropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		639,4	1,2
188	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(4-fenilbutanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		653,4	1,25
189	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-metil-2-fenilpropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		653,4	1,25
190	(R)-7-(2-(9-(4-(5-clorotiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-		651,3	1,21

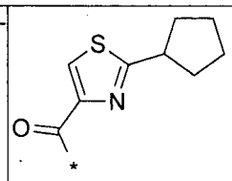
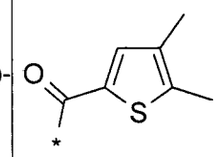
	hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona			
191	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(3-metiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		631,4	1,05
192	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-(tiofen-3-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		631,3	1,14
193	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(3-metilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		615,4	1,12
194	(R)-7-(2-(9-(4-(benzo[b]tiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		667,4	1,16
195	(R)-7-(2-(9-(4-(4,5-dimetilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		629,4	1,17
196	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(6-metilpicolinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		626,4	1,04

197	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-metilfuran-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		615,4	1,1
198	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(5-metilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		615,4	1,11
199	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-fenoxiacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		641,4	1,15
200	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		629,4	0,96
201	(R)-7-(2-(9-(4-(2,5-dimetiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		646,4	1,08
202	(R)-7-(2-(9-(4-(2,5-dimetiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		645,4	1,13

203	(R)-7-(2-(9-(4-(2-(benciloxi)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		655,4	1,18
204	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		629,4	1,04
205	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-metiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		631,4	1,12
206	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(3-fenoxipropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		655,4	1,22
207	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(3-(tiofen-2-il)propanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		645,4	1,19
208	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-(3-metilisoxazol-5-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		630,4	1,05

209	(R)-7-(2-(9-(4-(benzofuran-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		651,4	1,14
210	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-(2-metiltiazol-4-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		646,4	1,05
211	(R)-7-(2-(9-(4-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		660,4	0,97
212	(R)-7-(2-(9-(4-(2-clorotiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		651,3	1,14
213	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(4-metiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		631,4	1,15
214	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(5-isopropilisoxazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		644,4	1,3

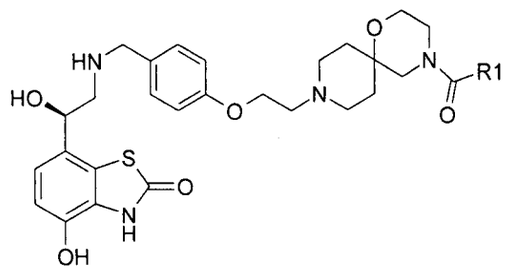
215	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		682,4	1,13
216	(R)-7-(2-(9-(4-(2-terc-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		674,4	1,26
217	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-(trifluorometil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		686,3	1,18
218	(R)-7-(2-(9-(4-(2-ciclopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		658,4	1,16
219	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-propiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		660,4	1,16
220	(R)-7-(2-(9-(4-(2-ciclobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		672,4	1,17
221	(R)-7-(2-(9-(4-(2-ciclopentiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-		686,4	1,23

	diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona			
222	(R)-7-(2-(9-(4-(4,5-dimetiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)nonilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		645,4	1,29

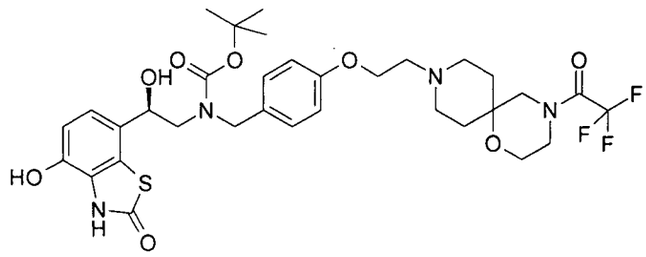
* Condiciones analíticas de HPLC: Columna SunFire™ C18 2,5µm 4,6x30mm (Waters Corporation), MeCN/soluc. ac. de TFA al 0,1%, gradiente MeCN al 5-95%).

Tiempo (min.)	% de solución acuosa	% de MeCN	Flujo (ml/min.)
0,3	95	5	2,5
2,7	5	95	2,5
2,8	5	95	2,5
2,9	95	5	2,5

Ejemplos 223-263



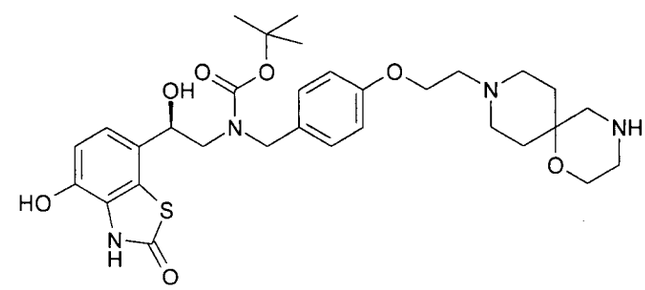
a) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo



Se añadió una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(4-((*terc*-butoxicarbonil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)amino)metil)fenoxi)etil (ejemplo 108, etapa c) (2,20g) en MeCN (8,5 ml) por goteo a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)etanona trifluoroacetato (ejemplo 12, etapa d) (1,18 g) y trietilamina (0,81 ml) en MeCN (8,5 ml) a temperatura ambiente en argón. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C en argón durante 25 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente al vacío. El residuo marrón se integró a DCM (35 ml), se lavó con agua (2 x 35 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el sólido amarillo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido amarillo. Producto 729mg.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,88-6,50 (m, 6H); 4,86-4,64 (br s, 1H); 4,34-4,15 (br s, 3H); 4,11-3,87 (m, 2H); 3,70-3,01 (m, 11H); 2,95-2,73 (br s, 2H); 2,04-1,81 (m, 2H); 1,56-1,37 (m, 11H) más 3 protones intercambiables no observados.

b) 4-(2-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato (R)-*terc*-butilo

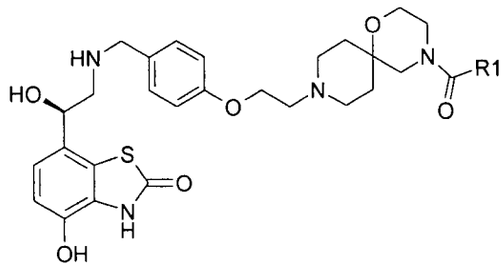


Se añadió una solución de carbonato de potasio (240mg) en agua (35 ml) a una solución de 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(4-(2-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (ejemplos 223-263, etapa a) (725 mg) en MeOH (35 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se extrajo metanol mediante evaporación bajo una corriente de gas nitrógeno conservando la mezcla de reacción a 25 °C. Se añadió agua (20 ml) y salmuera (30 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (7 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se

filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con (NH_3 2M en MeOH)/DCM al 0-20% para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Producto 385mg.

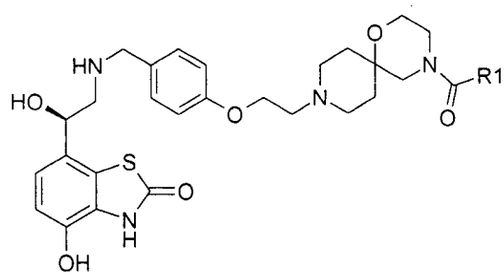
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO): δ 7,06-6,97 (m, 2H); 6,83 (d, J = 8,6Hz, 2H); 6,78-6,62 (m, 2H); 5,64 (s, 1H); 4,68 (br s, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,98 (t, J = 5,6Hz, 2H); 3,50 (t, 2H); 3,24-3,02 (m, 2H); 2,68-2,60 (m, 4H); 2,57 (s, 2H); 2,52-2,47 (m, 2H); 2,32 (td, J = 11,9, 3,0 Hz, 2H); 1,76 (d, J = 13,0 Hz, 2H); 1,43 (td, J = 10,8, 3,7 Hz, 2H); 1,31 (s, 3H); 1,22 (s, 6H) más 3 protones intercambiables no observados.

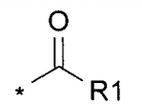
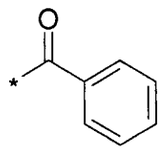
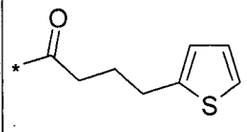
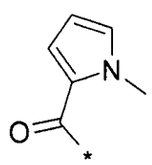
c) Química paralela– Preparación de los ejemplos 223-263

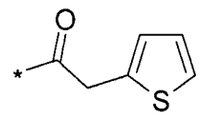
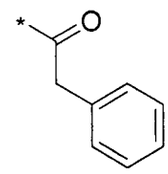
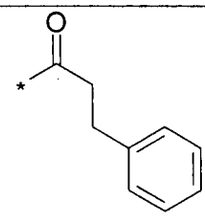
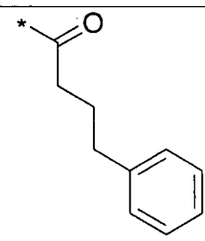
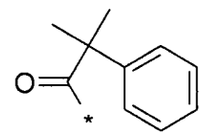
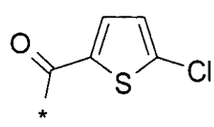


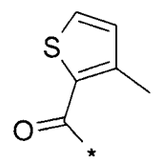
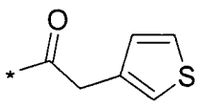
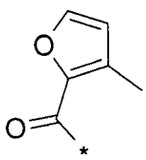
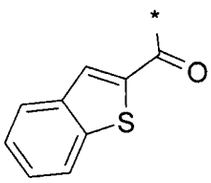
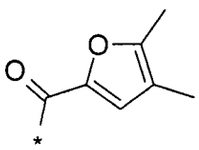
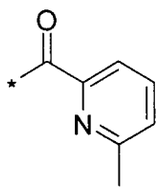
Se dividió en alícuotas de 30 ul de volumen total una solución de 4-(2-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (ejemplo 223-263, etapa b) (297 mg) y trietilamina (0,20 ml) en NMP (1,24 ml). A cada alícuota se le añadió una solución del ácido adecuado (0,01 mmol) en NMP (80 ul) seguida por una solución de HATU (4,0 mg) en NMP (30 ul). Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetonitrilo (800 ul) a la solución y se pasó a través de resina 'Tosic-65' (350 mg). Se lavó la resina con acetonitrilo (800 ul) y se recolectaron los productos del lavado combinados y se pasaron nuevamente a través de la resina 'Tosic-65'. Después se lavó la resina con acetonitrilo (3 ml). Se pasó amoníaco (en metanol 3,5 M; 2,4 ml) a través de la resina y se evaporaron los productos del lavado resultantes bajo una corriente de gas nitrógeno. Se disolvió el residuo en ácido fórmico (250 uL) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetonitrilo (600 ul) a la solución y se pasó a través de resina 'Tosic-65' (350 mg). Se lavó la resina con acetonitrilo (800 ul) y se recolectaron los productos del lavado combinados y se pasaron nuevamente a través de la resina 'Tosic-65'. Después se lavó la resina con acetonitrilo (3 ml). Se pasó amoníaco (en metanol 3,5 M; 2,4 ml) a través de la resina y se evaporaron los productos del lavado resultantes bajo una corriente de gas nitrógeno. Se añadió DMSO (360 uL) al residuo y se pasó la solución resultante a través de una columna de prep. C18 'Sunfire' (19 x 50 mm) utilizando una elución con gradiente concentrada de

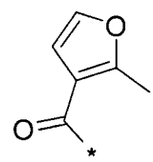
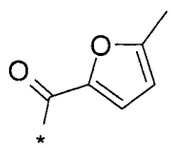
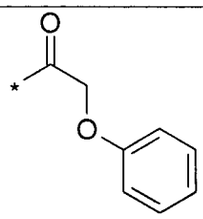
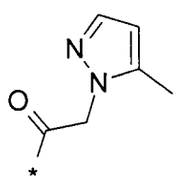
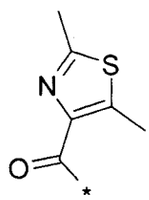
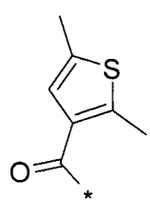
acetonitrilo y solución acuosa de TFA al 0,1% para su purificación. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar los compuestos del título.

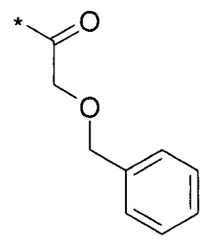
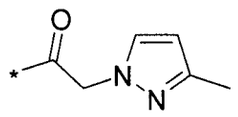
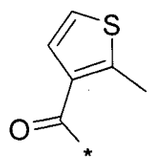
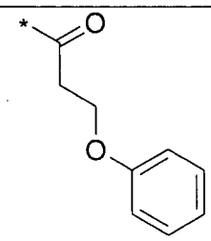
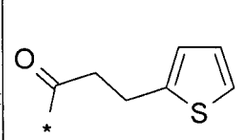
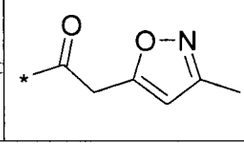


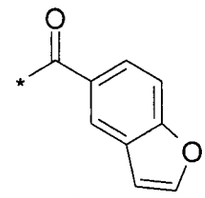
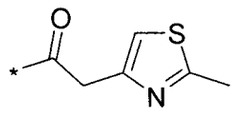
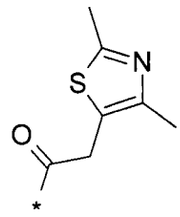
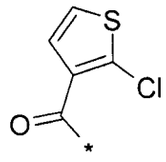
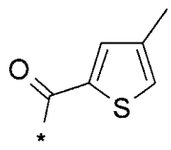
Ejemplo N.º	NOMBRE		MWt+1 observado	Tiempo de retención* (min.)
223	(R)-7-(2-(4-(2-(4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		619,3	1,06
224	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(4-(tiofen-2-il)butanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		667,3	1,15
225	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		622,3	1

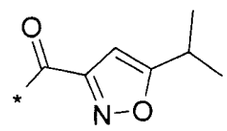
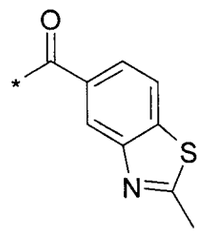
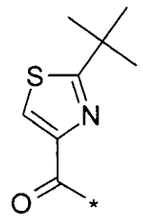
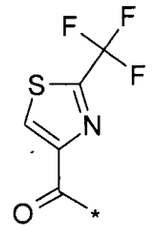
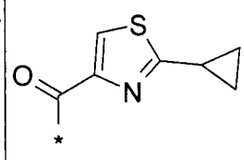
226	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-(tiofen-2-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		639,3	1,01
227	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-(fenilacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		633,3	1,04
228	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(3-(fenilpropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		647,4	1,11
229	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(4-(fenilbutanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		661,4	1,17
230	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metil-2-fenilpropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		661,4	1,18
231	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(5-clorotiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		659,2	1,1

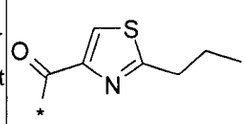
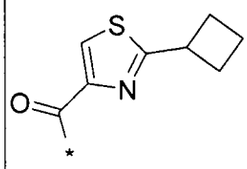
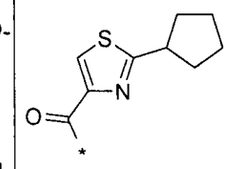
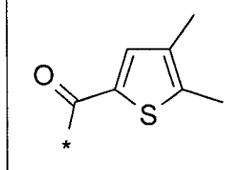
232	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(3-metiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		639,3	1,03
233	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-(tiofen-3-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		639,3	1
234	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(3-metilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		623,3	0,97
235	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(benzo[b]tiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		675,3	1,09
236	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(4,5-dimetilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		637,3	0,99
237	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(6-metilpicolinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		634,3	0,88

238	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metilfuran-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		623,3	0,91
239	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(5-metilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		623,3	1,02
240	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-fenoxiacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		649,3	1,13
241	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		637,4	0,96
242	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2,5-dimetiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		654,3	0,92
243	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2,5-dimetiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		653,3	1,11

244	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-(benciloxi)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		663,4	1,12
245	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		637,4	0,94
246	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		639,3	1,03
247	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(3-fenoxipropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		663,3	1,11
248	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(3-(tiofen-2-il)propanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		653,3	1,04
249	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-(3-metilisoxazol-5-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		638,3	0,9

250	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(benzofuran-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		659,3	1,08
251	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-(2-metiltiazol-4-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		654,3	0,88
252	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		668,3	0,83
253	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-clorotiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		659,2	0,96
254	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(4-metiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		639,3	1,08

255	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(5-isopropilisoxazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		652,4	1,02
256	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		690,3	1,13
257	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-terc-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		682,4	1,23
258	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-(trifluorometil)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		694,3	1,1
259	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-ciclopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		666,3	1,05

260	(R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(2-(4-(2-propiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona		668,3	1,08
261	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-ciclobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		680,3	1,12
262	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-ciclopentiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		694,4	1,19
263	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(4,5-dimetiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)bencilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona		653,3	1,18

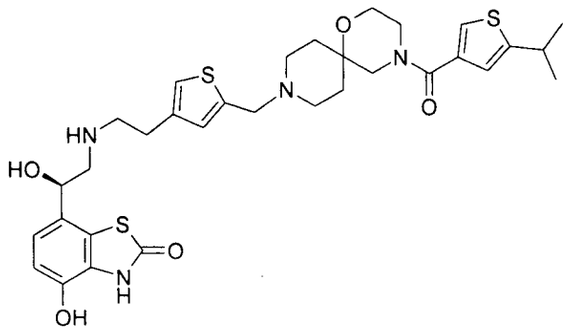
* Condiciones analíticas de HPLC: Columna SunFire™ C18 2,5µm 4,6x30mm (Waters Corporation), MeCN/soluc. ac. de TFA al 0,1%, gradiente de MeCN al 5-95%,

Tiempo (min.)	**% de solución acuosa**	**% de MeCN**	**Flujo (ml/min.)**
0,3	95	5	2,5
2,7	5	95	2,5
2,8	5	95	2,5
2,9	95	5	2,5

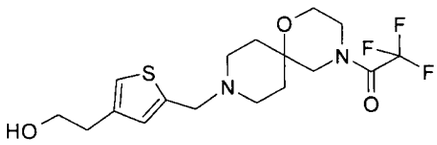
1 H intercambiable no observado.

Ejemplo 264

Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



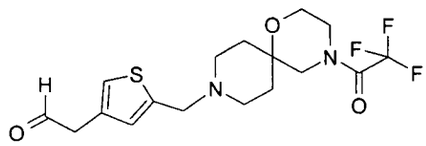
a) 2,2,2-Trifluoro-1-(9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)etanona



Se añadió TBAF (1M en THF; 2,96 ml) a una solución en agitación de 1-(9-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)-2,2,2-trifluoroetanona (ejemplo 43, etapa a) (1,500 g; 2,96 mmol) en THF (5 ml). Después de 1 hora, la solución se evaporó hasta obtener una goma. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: trietilamina, 10:1 proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de una goma. Producto 0,25g.

m/z 393 $(M+H)^+$ (APCI+)

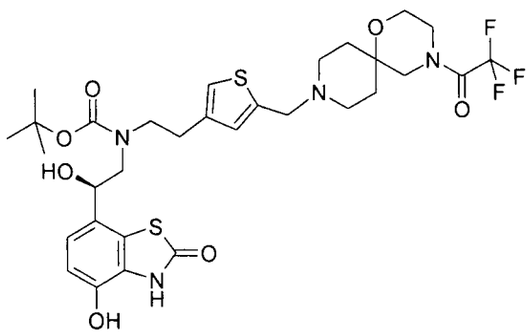
b) 2-(5-((4-(2,2,2-Trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 43 etapa (e) utilizando 2,2,2-trifluoro-1-(9-((4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)etanona (0,15 g) (ejemplo 264, etapa a). Producto 0,15 g.

m/z 391 $(M+H)^+$ (APCI+)

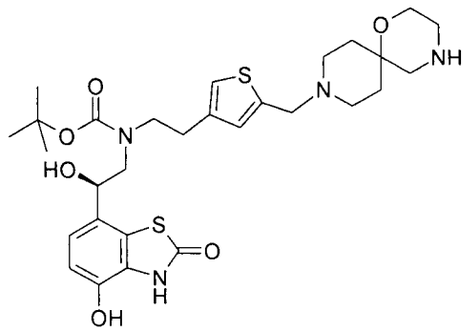
c) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(2-(5-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo



Se añadió (R)-7-(2-Amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona, HCl (1,020 g) (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) a una solución en agitación de 2-(5-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)acetaldehído (ejemplo 264, etapa b) (0,9 g) y ácido acético (0,198 ml) en MeOH (20 ml). Después de 2 minutos, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,290 g). Después de 2 horas, se añadió trietilamina (1,1 ml) y después anhídrido BOC (0,845 g). Después de 1 hora, se añadió más anhídrido BOC (0,4 g) y trietilamina (0,5 ml). Después de 2 horas, se concentró la solución a ~5 ml y después se separó en acetato de etilo y salmuera saturada. La fase de acetato de etilo se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano:amoníaco 880, 10:90:1 proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de una goma. Producto 0,32g.

m/z 701 $(M+H)^+$ (APCI+)

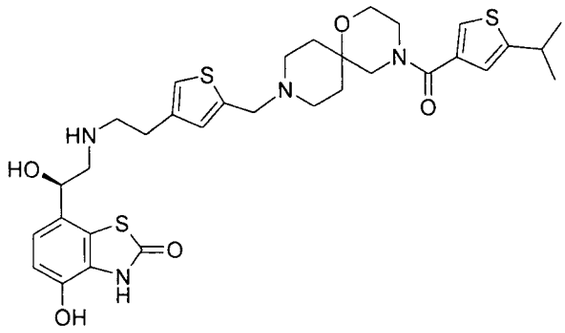
d) 2-(5-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-ilmetil)tiofen-3-il)etil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo



Se añadió amoníaco al 35% en una solución acuosa (5 ml) a 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil(2-(5-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (ejemplo 264, etapa c) (0,2 g). Después de 40 minutos a 20 °C, se concentró la solución a ~1 ml y se añadió el lodo a un cartucho C18 (10 g) lavándolo con agua (20 ml) y después eluyendo el producto con metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se disolvió en acetonitrilo y se evaporó al vacío. Producto 0,11 g.

m/z 605 $(M+H)^+$ (APCI+)

e) Ditrifluoroacetato de (R)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(5-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió HATU (0,075 g) a una solución en agitación de 2-(5-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-ilmetil)tiofen-3-il)etil(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (ejemplo 264, etapa d) (0,1 g), ácido 5-isopropiltiofen-3-carboxílico (0,028 g) y trietilamina (0,092 ml) en DMF (2 ml). Después de 1 hora, se separó la mezcla de reacción en agua

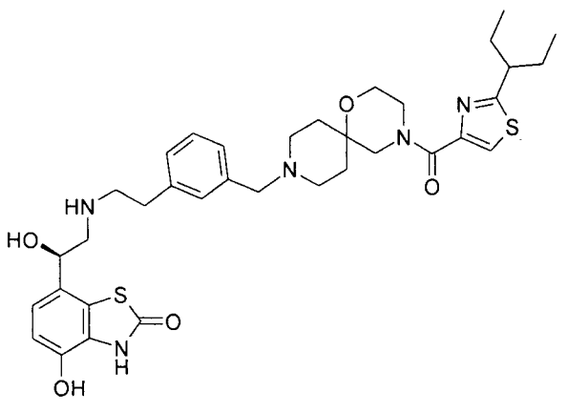
y acetato de etilo. Se lavó con agua (x 2) y salmuera la fase de acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se disolvió la goma resultante en ácido fórmico (2 ml). Después de 16 horas, se evaporó la solución al vacío. Se añadió acetonitrilo y se evaporó la mezcla al vacío (x 2). Se añadió tolueno y se evaporó la mezcla al vacío. Se disolvió la mezcla en metanol, se filtró y se purificó por HPLC de preparación (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-40 % en TFA acuoso al 0,2 %). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se evaporaron al vacío. Se añadió acetonitrilo (200 ml) y se evaporó la solución al vacío hasta obtener una goma. Este procedimiento se repitió dos veces. Se añadió éter dietílico y se recolectó el compuesto del título en forma de un sólido. Producto 0,05 g.

m/z 657 $(M+H)^+$ (multimodo+)

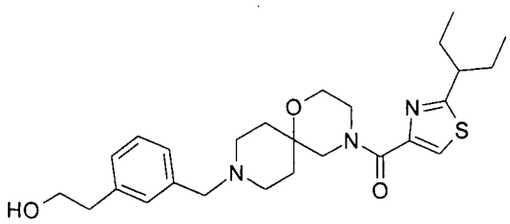
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) □ 11,29 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,16 (s, 1H); 6,96 - 6,88 (m, 2H); 6,76 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H); 4,94 - 4,86 (m, 1H); 4,47 (s, 2H); 3,71 - 3,62 (m, 2H); 3,57 - 3,48 (m, 2H); 3,48 - 3,40 (m, 2H); 3,31 - 2,91 (m, 11H); 2,11 - 1,95 (m, 2H); 1,80 - 1,63 (m, 2H); 1,28 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H) más 5 protones intercambiables faltantes.

Ejemplo 265

Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



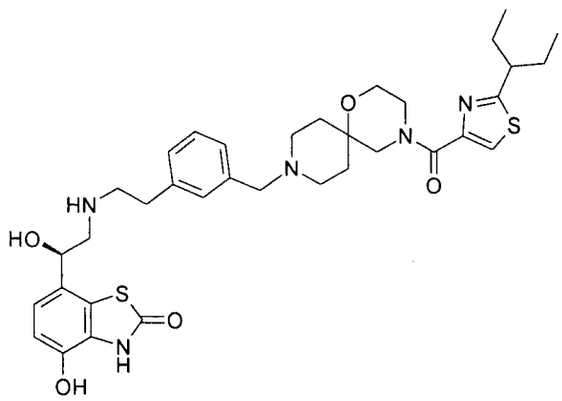
a) (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-(pentan-3-il)tiazol-4-il)metanona



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (b) utilizando ácido 2-(pentan-3-il)tiazol-4-carboxílico (0,12 g) (ejemplo 71, etapa d). Producto 0,18g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) □ 7,92 (s, 1H); 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,11 - 7,04 (m, 3H); 4,24 (dd, *J* = 5,3, 3,5 Hz, 1H); 3,72 - 3,57 (m, 8H); 3,41 (s, 2H); 2,71 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 2,41 - 2,24 (m, 4H); 1,82 - 1,66 (m, 4H); 1,59 - 1,47 (m, 2H); 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H) + 3H ocultos por pico de agua.

b) Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (c) utilizando (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-(pentan-3-il)tiazol-4-il)metanona (0,18 g) (ejemplo 265, etapa a). Se disolvió el aldehído puro en DCM en vez de metanol. Producto 0,09g.

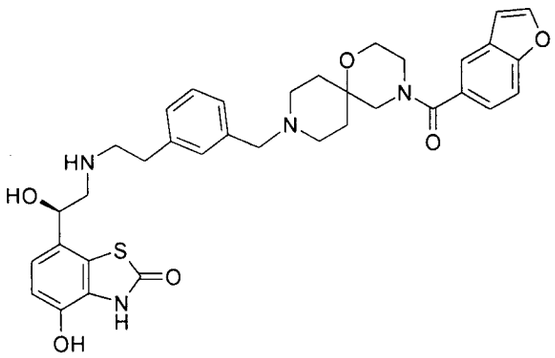
m/z 680 $(M+H)^+$ (multimodo+)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11,36 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,44 - 7,32 (m, 4H); 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,94 - 4,86 (m, 1H); 4,34 - 4,24 (m, 2H); 3,75 - 2,88 (m,

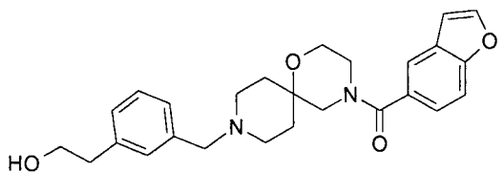
17H); 2,13 - 1,96 (m, 2H); 1,79 - 1,59 (m, 6H); 0,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H) + 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 266

Ácido ditrifluoroacético de (R)-7-(2-(3-((4-(benzofuran-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



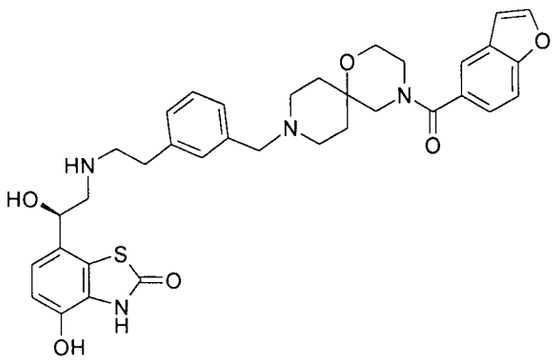
a) Benzofuran-5-il(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (b) utilizando ácido benzofuran-5-carboxílico (0,1 g). Producto 0,16g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H); 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,10 - 7,02 (m, 3H); 6,97 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H); 4,24 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H); 3,68 - 3,58 (m, 4H); 3,52 - 3,34 (m, 6H); 2,70 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 2,38 - 2,27 (m, 4H); 1,81 - 1,68 (m, 2H); 1,55 - 1,42 (m, 2H)

b) Ácido ditrifluoroacético de (R)-7-(2-(3-((4-(benzofuran-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



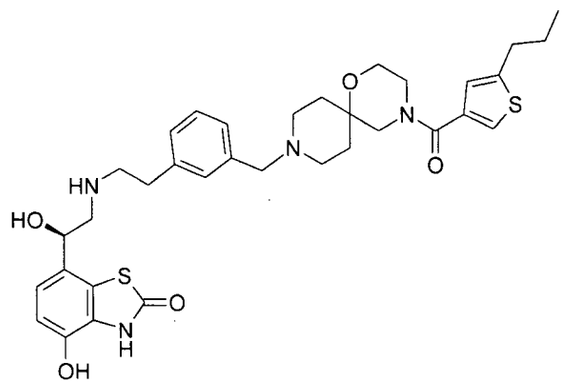
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (c) utilizando benzofuran-5-il(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (0,15g) (ejemplo 266, etapa a). Se disolvió el aldehído puro en DCM en vez de metanol. Producto 0,07g.

m/z 643 $(M+H)^+$ (multimodo+)

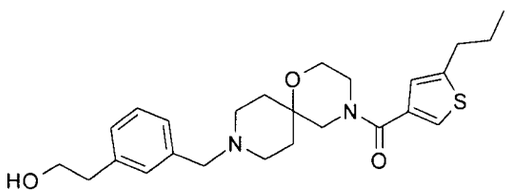
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 11,38 (s, 1H); 8,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,47 - 7,31 (m, 5H); 6,99 - 6,90 (m, 2H); 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,95 - 4,86 (m, 1H); 4,33 - 4,25 (m, 2H); 3,72 - 2,94 (m, 16H); 2,14 - 1,98 (m, 2H); 1,77 - 1,53 (m, 2H) + 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 267

Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-propiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



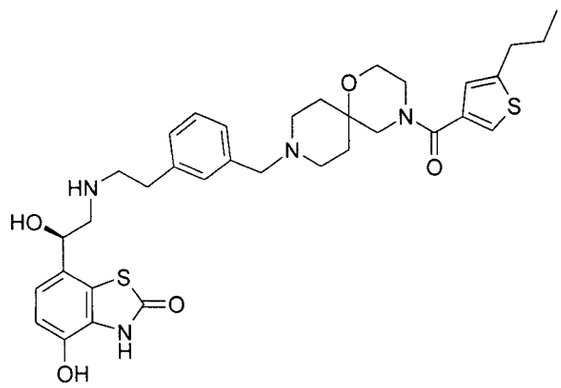
a) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-propiltiofen-3-il)metanona



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (b) utilizando ácido 5-propiltiofen-3-carboxílico (0,1 g). Producto 0,15 g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,44 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,18 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,11 - 7,04 (m, 3H); 6,87 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 4,24 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H); 3,67 - 3,59 (m, 4H); 3,51 - 3,47 (m, 2H); 3,40 (s, 4H); 2,77 (dd, *J* = 14,7, 0,9 Hz, 2H); 2,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,40 - 2,25 (m, 4H); 1,74 - 1,59 (m, 4H); 1,55 - 1,45 (m, 2H); 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

b) Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-propiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



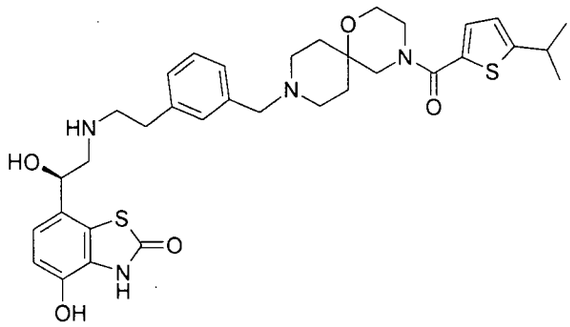
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (c) utilizando (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-propiltiofen-3-il)metanona (0,15 g) (ejemplo 267, etapa a). Se disolvió el aldehído puro en DCM en vez de metanol. Producto 0,9 g.

m/z 651 $(M+H)^+$ (multimodo+)

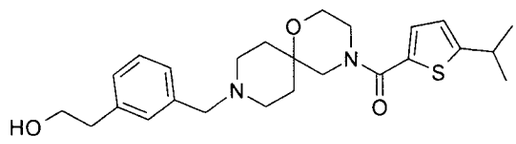
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 11,38 (s, 1H); 7,51 - 7,32 (m, 5H); 6,96 - 6,87 (m, 2H); 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,94 - 4,87 (m, 1H); 4,35 - 4,25 (m, 2H); 3,63 - 2,93 (m, 16H); 2,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,14 - 1,98 (m, 2H); 1,72 - 1,56 (m, 4H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) + 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 268

Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-isopropiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



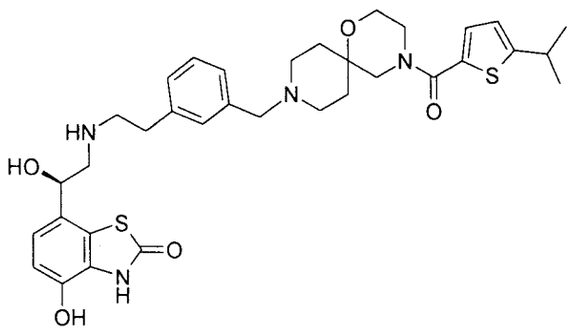
a) (9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-2-il)metanona



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (b) utilizando ácido 5-isopropiltiofen-2-carboxílico (0,1 g). Producto 0,18g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,23 - 7,15 (m, 2H); 7,13 - 7,04 (m, 3H); 6,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,24 (t, J = 4,7 Hz, 1H); 3,69 - 3,58 (m, 6H); 3,50 (s, 2H); 3,41 (s, 2H); 3,17 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H); 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,39 - 2,30 (m, 4H); 1,75 - 1,67 (m, 2H); 1,56 - 1,47 (m, 2H); 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

b) Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(3-((4-(5-isopropiltiofen-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



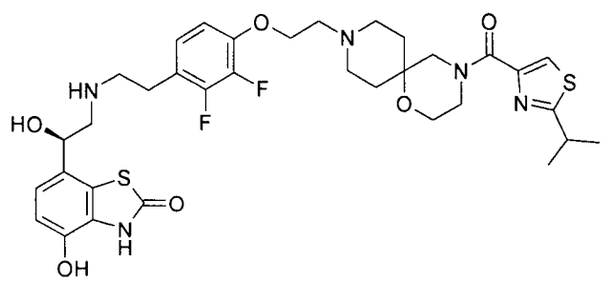
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (c) utilizando (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-2-il)tiazol-3-il)metanona (0,18g) (ejemplo 268, etapa a). Se disolvió el aldehído puro en DCM en vez de metanol. Producto 0,09 g.

m/z 651 $(M+H)^+$ (multimodo+)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 11,37 (s, 1H); 7,45 - 7,33 (m, 4H); 7,24 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,96 - 4,86 (m, 1H); 4,36 - 4,26 (m, 2H); 3,75 - 3,63 (m, 4H); 3,56 - 3,48 (m, 2H); 3,36 - 2,94 (m, 11H); 2,13 - 1,96 (m, 2H); 1,81 - 1,62 (m, 2H); 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H) + 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 269

Ditrifluoroacetato de (R)-7-(2-(2,3-difluoro-4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)etoxi)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



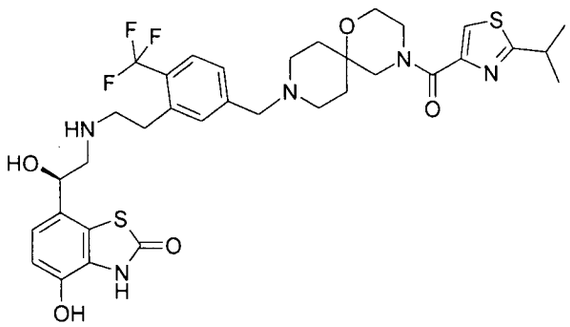
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 82 etapa (c) con (9-(2-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (0,22 g)(ejemplo 77, etapa e). Se disolvió el aldehído puro en DCM en vez de metanol. Producto 0,13 g.

m/z 718 $(M+H)^+$ (multimodo+)

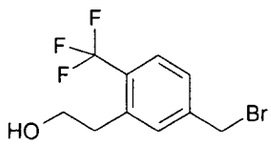
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 11,36 (s, 1H); 7,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,15 - 7,00 (m, 2H); 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,93 - 4,86 (m, 1H); 4,46 - 4,38 (m, 2H); 3,74 - 2,94 (m, 19H); 2,15 - 1,97 (m, 2H); 1,87 - 1,69 (m, 2H); 1,35 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H) + 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 270

Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-(trifluorometil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



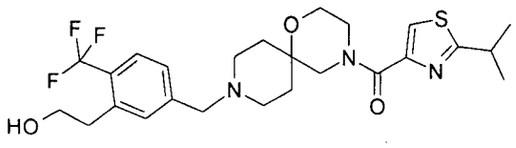
a) 2-(5-(bromometil)-2-(trifluorometil)fenil)etanol



Se añadió peróxido de benzoílo (0,085 g) a una suspensión de ácido 2-(5-metil-2-(trifluorometil)fenil)acético (1,12 g) y N-bromosuccinimida (1,101 g) en clorobenceno (18 ml) y se calentó la mezcla resultante a 100 °C en nitrógeno durante 80 minutos, después se dejó enfriar. Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. Se disolvió el aceite en tetrahidrofurano (11 ml) y se trató con una solución 2 molar de complejo de borano y sulfuro de metilo en THF (5,1 ml) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche, después se enfrió en agua helada y se desactivó mediante la adición de metanol. Se extrajo la mezcla efervescente del baño de enfriamiento, se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos, y después se concentró al vacío. Se purificó el

residuo resultante mediante cromatografía instantánea en sílice eluido con acetato de etilo 15% en isohexano para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. Producto 0,919 g.

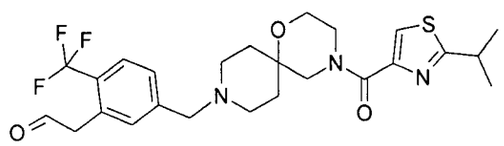
b) (9-(3-(2-Hidroxietil)-4-(trifluorometil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 6 etapa (b) utilizando una solución de 2-(5-(bromometil)-2-(trifluorometil)fenil)etanol (0,38 g) (ejemplo 270 etapa a) en acetonitrilo que se añadió por goteo en un lapso de 30 minutos a trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 22 etapa b). Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con trietilamina al 5% en acetato de etilo. Rendimiento de 0,32 g.

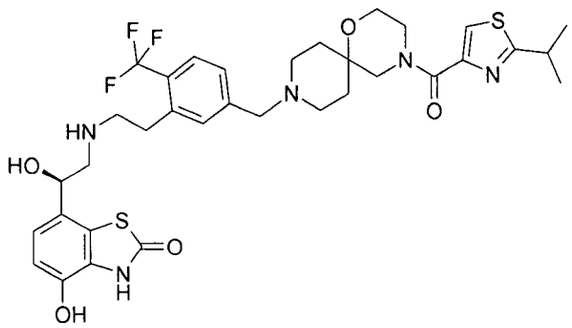
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,90 (s, 1H); 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 4,44 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 3,71 - 3,56 (m, 6H); 3,50 (s, 2H); 3,31 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H); 2,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,57 - 2,25 (m, 4H); 1,81 - 1,66 (m, 4H); 1,62 - 1,49 (m, 2H); 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

c) 2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)acetaldehído



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 16 etapa (c) utilizando (9-(3-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (0,32 g) (ejemplo 270, etapa b). Se agitó la mezcla durante 90 minutos después de la adición de periodinano de Dess-Martin. Producto 0,38 g.

d) Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-(trifluorometil)fenetilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



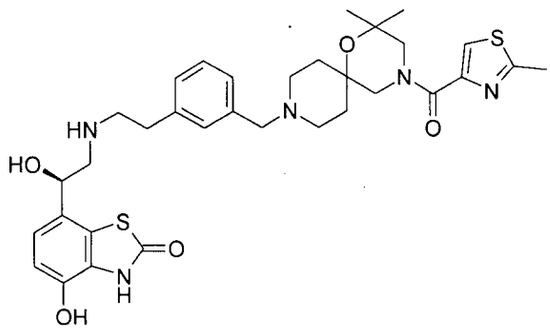
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 18 etapa g) utilizando una solución de 2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)acetaldehído (0,3 g) (ejemplo 270, etapa c) en metanol (3 ml). Después de añadir cianoborohidruro de sodio, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,75 horas. Se concentró la solución hasta alcanzar un volumen de ~ 3 ml, se diluyó con THF y se lavó con una mezcla de salmuera y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se coevaporó el residuo dos veces de acetonitrilo, después se disolvió en acetonitrilo:agua (1:1), se filtró y se purificó mediante HPLC de preparación (Sunfire, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se combinaron y se concentraron al vacío las fracciones que contenían el producto y se coevaporaron tres veces a partir de acetonitrilo para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con éter dietílico para dar un sólido, se extrajo por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el producto en forma de un sólido blanco. Producto 0,115 g.

m/z 720 $(M+H)^+$ (APCI+)

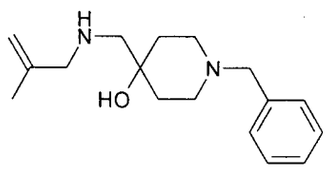
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,61 - 7,53 (m, 2H); 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,91 (dd, *J* = 8,6, 4,7 Hz, 1H); 4,27 - 4,08 (m, 2H); 3,76 - 3,59 (m, 6H); 3,48 - 2,85 (m, 11H); 2,03 - 1,88 (m, 2H); 1,78 - 1,63 (m, 2H); 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 271

Ditrifluoroacetato de (R)-7-(2-(3-((2,2-dimetil-4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



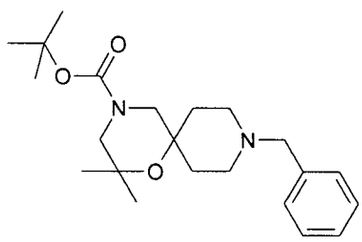
a) 1-Bencil-4-((2-metilalilamino)metil)piperidin-4-ol



Se calentó una mezcla de HCl de 6-bencil-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano (2 g) y 2-metilprop-2-en-1-amino (2 g) y base de Hunig (3,44 ml) en etanol (30 ml) a 70°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se separó el residuo en DCM y salmuera, se volvió a extraer la fase acuosa con DCM fresco y se secaron las fases orgánicas combinadas en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Producto 2,70 g.

m/z 275 $(M+H)^+$ (APCI+)

b) 9-bencil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-carboxilato de *terc*-butilo

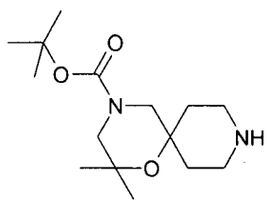


Se añadió ácido sulfúrico concentrado (12 ml) a 1-bencil-4-((2-metilalilamino)metil)piperidin-4-ol (ejemplo 271, etapa a) (2,2 g) y se dejó reposar la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción con hielo/agua (100 ml) y después con bicarbonato de sodio sólido, en porciones, hasta que la mezcla se volvió básica. Se añadió acetonitrilo (50 ml) y después anhídrido BOC (1,925 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (x 2) y se secaron las fases orgánicas combinadas en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con metanol al 1% en diclorometano intercambiado con metanol al 1% en diclorometano con trietilamina al 1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,8 g.

m/z 375 $(M+H)^+$ (APCI+)

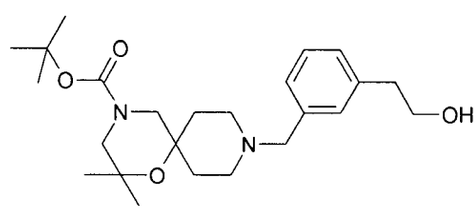
b) 2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-carboxilato de *terc*-butilo



Se trató una mezcla de 9-bencil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 271, etapa b) (0,8 g) disuelto en etanol (50 ml) y paladio sobre carbono al 10% (0,5 g) con formiato de amonio (0,8 g) y se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de diatomita. Se evaporó el disolvente y se formó un azeótropo del residuo con acetonitrilo (x 2) para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,55 g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 3,25 (s, 2H); 3,19 (s, 2H); 2,84 - 2,76 (m, 2H); 2,59 - 2,50 (m, 2H); 1,51 - 1,42 (m, 4H); 1,41 (s, 9H); 1,13 (s, 6H). 1 protón intercambiable no observado.

d) 9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-carboxilato de *terc*-butilo

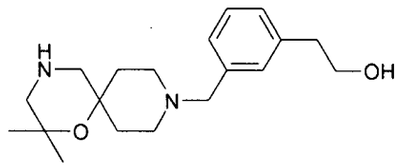


Se añadió 2-(3-(bromometil)fenil)etanol (0,416 g) en porciones durante 1 hora a una solución de 2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 271, etapa c) (0,55 g) y trietilamina (0,809 ml) en acetonitrilo (20 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se separó el residuo en solución saturada de

bicarbonato de sodio y DCM, se secó la fase orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con metanol al 2% en diclorometano con trietilamina al 1% para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,78 g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90 °C) δ 7,21 - 7,04 (m, 4H); 4,24 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H); 3,66 - 3,59 (m, 2H); 3,43 (s, 2H); 3,25 (s, 2H); 3,19 (s, 2H); 3,00 (s, 2H); 2,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,32 - 2,24 (m, 2H); 1,64 - 1,50 (m, 4H); 1,40 (s, 9H); 1,13 (s, 6H).

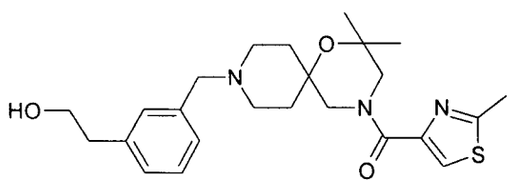
e) 2-(3-((2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)etanol



Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de 9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 271, etapa d) (0,78 g) en DCM (20 ml) y se dejó reposar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 20 °C. Se añadió tolueno (40 ml) y se evaporaron los solventes a presión reducida, se formó un azeótropo del residuo con acetonitrilo (x 2). Se disolvió el residuo en agua (30 ml) y se lavó con acetato de etilo, se basificó la fase acuosa mediante la adición de carbonato de sodio sólido y agitación durante 30 minutos a 20 °C. Después se extrajo la mezcla acuosa con DCM (x 6), se secaron las fases de DCM combinadas en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,4 g.

m/z 319 $(M+H)^+$ (APCI+)

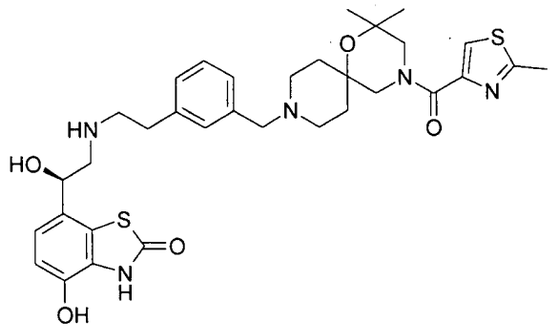
f) (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 22 etapa (a) utilizando 2-(3-((2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)etanol (0,2 g) (ejemplo 271, etapa e) y ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (0,09 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas y el disolvente de elución para la cromatografía fue metanol al 2% en diclorometano con trietilamina al 1%. Producto 0,16 g.

m/z 444,1 $(M+H)^+$ (APCI+)

g) Ditrifluoroacetato de (R)-7-(2-(3-((2,2-dimetil-4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



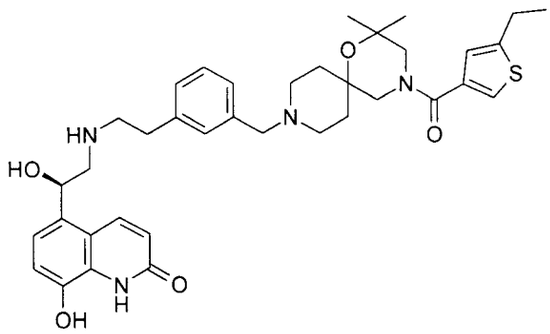
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 22 etapa (d) utilizando (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (0,15 g) (ejemplo 271, etapa f). Se agitó la mezcla durante 3 horas después de la adición del cianoborohidruro de sodio, y se añadió 2-metiltetrahidrofurano en vez de THF. Producto 0,12 g.

m/z 652 $(M+H)^+$ (multimodo+)

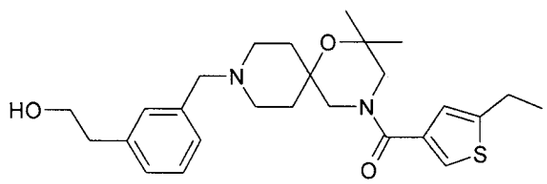
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90 °C) δ 11,27 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,43 - 7,32 (m, 4H); 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,94 - 4,89 (m, 1H); 4,29 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,28 - 3,10 (m, 8H); 3,06 - 2,97 (m, 2H); 2,67 (s, 3H); 1,95 - 1,73 (m, 4H); 1,19 (s, 6H). 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 272

Ditrifluoroacetato de (R)-5-(2-(3-((4-(5-etiltiofen-3-carbonil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



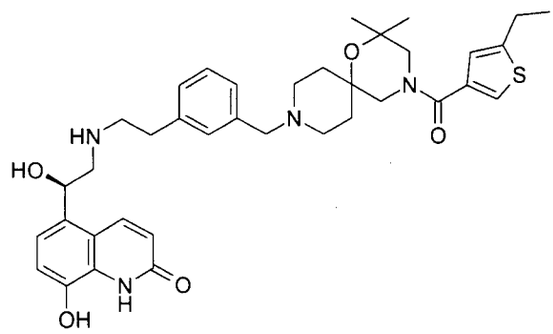
a) (5-etiltiofen-3-il)(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 271 etapa (f) utilizando 2-(3-((2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)etanol (0,2 g) (ejemplo 271, etapa e) y ácido 5-etiltiofen-3-carboxílico. Producto 0,22g.

m/z 457,1 $(M+H)^+$ (APCI+)

b) Ditrifluoroacetato de (R)-5-(2-(3-((4-(5-etiltiofen-3-carbonil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



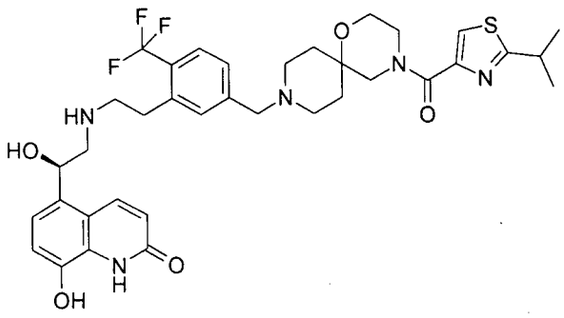
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 23 utilizando (5-etiltiofen-3-il)(9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (0,22g) (ejemplo 272, etapa a). Se agitó la mezcla durante 3 horas después de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio en el etapa a). Producto 0,085 g.

m/z 659 $(M+H)^+$ (multimodo+)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90 °C) δ 8,16 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 7,48 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,44 - 7,29 (m, 4H); 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,91 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 6,55 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 5,37 - 5,32 (m, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,52 - 3,40 (m, 4H); 3,28 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H); 3,20 - 2,99 (m, 8H); 2,81 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,93 - 1,65 (m, 4H); 1,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,18 (s, 6H). 6 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 273

Ditrifluoroacetato de (R)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-(trifluorometil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



Se trató una solución de (R)-5-(2-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (0,15 g) (WO2004106333) en metanol (2 ml) con ácido acético (0,021 ml) y se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió una solución de 2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)acetaldehído (ejemplo 270, etapa c) (0,190 g) en metanol (3 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de enfriarse en agua helada y tratarse con cianoborohidruro de sodio(0,038 g). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,75 horas. Se concentró la solución hasta alcanzar un volumen de ~ 3 ml, se diluyó con THF (20 ml) y se lavó con una mezcla de salmuera (10 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml). Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se coevaporó el residuo dos veces de acetonitrilo, se disolvió parcialmente en THF (10 ml), se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (0,12 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Se concentró la mezcla al vacío y se disolvió el residuo en acetonitrilo:agua (3:2, 10 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC de preparación (Sunfire, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%).

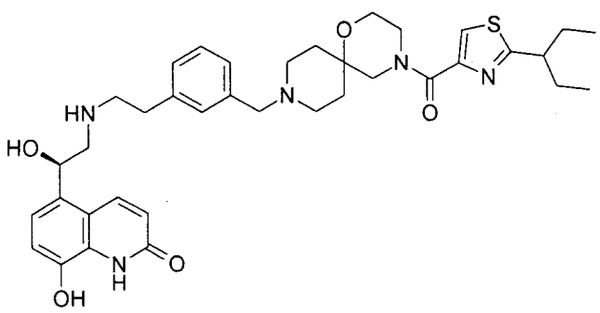
Se concentraron al vacío las fracciones que contenían el producto y se coevaporaron tres veces de acetonitrilo para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con éter dietílico para dar un sólido, se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,133 g.

m/z 714 $(M+H)^+$ (APCI+)

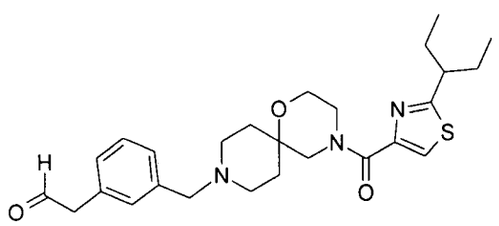
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90 °C) δ 8,17 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,62 - 7,53 (m, 2H); 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,55 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 5,34 (dd, *J* = 9,1, 4,0 Hz, 1H); 4,29 - 4,10 (m, 2H); 3,76 - 3,59 (m, 6H); 3,49 - 2,87 (m, 11H); 2,05 - 1,87 (m, 2H); 1,80 - 1,62 (m, 2H); 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 274

Ditrifluoroacetato de (R)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



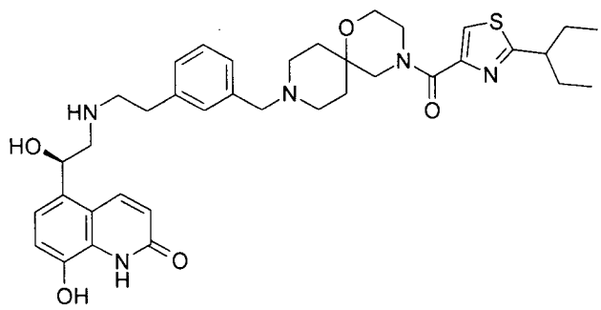
a) 2-(3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 16 etapa c) utilizando (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-(pentan-3-il)tiazol-4-il)metanona (0,16g) (ejemplo 265, etapa a). Producto 0,24 g.

m/z 470 $(M+H)^+$ (APCI+)

b) Ditrifluoroacetato de (R)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



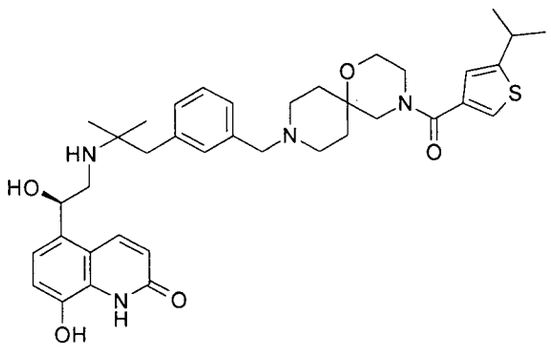
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 273 utilizando 2-(3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)acetaldehído (ejemplo 274, etapa a). Producto 0,097 g.

m/z 674 $(M+H)^+$ (APCI+)

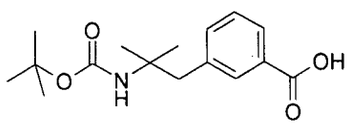
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90 °C) δ 8,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,47 - 7,28 (m, 4H); 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,55 (d, J = 9,7 Hz, 1H); 5,39 - 5,28 (m, 1H); 4,33 - 4,11 (m, 2H); 3,79 - 3,56 (m, 6H); 3,50 - 2,84 (m, 11H); 2,11 - 1,90 (m, 2H); 1,83 - 1,58 (m, 6H); 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 6H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 275

Ditrifluoroacetato de (R)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(1-(3-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



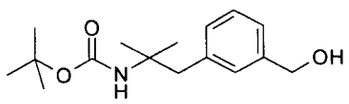
a) Ácido 3-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropil)benzoico



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 53 etapa b) utilizando 3-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropil)benzoato de metilo. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 18 horas, después a 40 °C durante 10 horas. Se separó la mezcla en agua y éter dietílico y no fue necesaria una trituración final.

m/z 292 $(M-H)^+$ (APCI+)

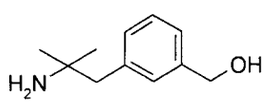
b) 1-(3-(hidroximetil)fenil)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 16, etapa a) utilizando ácido 3-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropil)benzoico (2,68 g). Durante el añadido, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo, después de agitó a 20 °C por un período de 2 horas. Producto 2,5 g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,23 - 7,13 (m, 2H); 7,06 (s, 1H); 6,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,23 (s, 1H); 5,09 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 2,89 (s, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,14 (s, 6H).

c) (3-(2-Amino-2-metilpropil)fenil)metanol

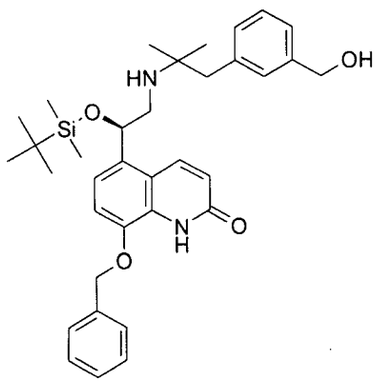


Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de 1-(3-(hidroximetil)fenil)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (ejemplo 275, etapa b) (0,7 g) en DCM (20 ml) y se dejó reposar la solución resultante durante 30 minutos a 20 °C. Se añadió tolueno (40 ml) y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se separó el residuo en DCM y solución acuosa de hidróxido de sodio 1M, y se extrajo la fase acuosa con DCM (x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas en sulfato de sodio, se filtraron y se extrajo el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,440 g.

m/z 180 $(M+H)^+$ (APCI+)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,19 - 7,12 (m, 2H); 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 4,47 (s, 2H); 2,58 (s, 2H); 0,99 (s, 6H). 3 protones intercambiables no observados.

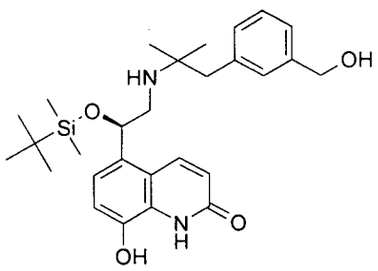
d) (R)-8-(benciloxi)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



Se calentó a reflujo una mezcla de (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)quinolin-2(1H)-ona (0,518 g) y (3-(2-amino-2-metilpropil)fenil)metanol (0,19 g) (ejemplo 275, etapa c) e yoduro de sodio (0,159 g) y base de Hunig (0,555 ml) en acetonitrilo (3 ml) en nitrógeno durante 2 días. Se añadió más (3-(2-amino-2-metilpropil)fenil)metanol (0,19 g) y base de Hunig (0,185 ml) y se calentó a reflujo de continuo durante 1 día. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se separó en acetato de etilo y salmuera, se secó la fase orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea en sílice eluyendo con metanol al 3% y trietilamina al 1% en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,44 g.

m/z 587 $(M+H)^+$ (APCI+)

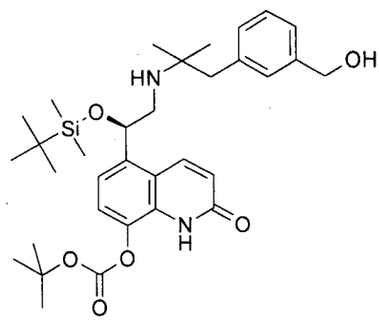
e) (R)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se agitó fuertemente una mezcla de (R)-8-(benciloxi)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona (ejemplo 275, etapa d) (0,44 g) y paladio sobre carbono (10%) (80 mg) en etanol (30 ml) a una presión de 5 bar de hidrógeno durante 3 horas. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,37 g.

m/z 497 $(M+H)^+$ (APCI+)

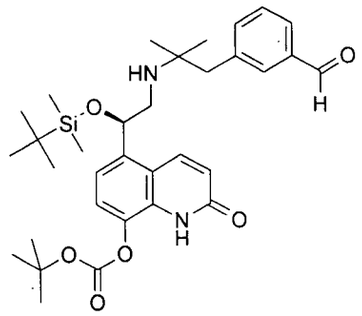
f) Carbonato de 5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-il de (R)-*terc*-butilo



Se dejó reposar a temperatura ambiente una solución de (R)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 275, etapa e) (0,37 g) y anhídrido BOC (0,163 g) y trietilamina (0,208 ml) en etanol (20 ml) durante 18 horas. Se extrajo el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,44 g.

m/z 597 $(M+H)^+$ (APCI+)

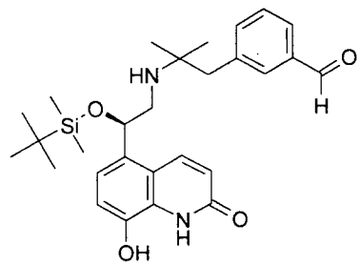
g) Carbonato de 5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-formilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-il de (R)-*terc*-butilo



Se añadió dióxido de manganeso (0,6 g) a una solución de carbonato de 5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-(hidroximetil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-il de (R)-*terc*-butilo (ejemplo 275, etapa f) (0,44 g) en diclorometano (30 ml) y se agitó fuertemente la mezcla a 20 °C durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de diatomita y se extrajo el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,42 g.

m/z 595 $(M+H)^+$ (APCI+)

h) (R)-3-(2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-2-metilpropil)benzaldehído

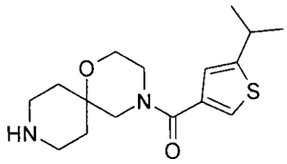


Se trató una solución de carbonato de 5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-formilfenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-il de (R)-*terc*-butilo (ejemplo 275, etapa g) (0,42 g) en metanol (15 ml) con amoníaco (solución acuosa al 35%) (2 ml). Se dejó reposar la mezcla de reacción durante 3 horas a 20 °C. Se extrajo el disolvente bajo una corriente de nitrógeno y se separó el residuo en acetato de etilo y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y

se secaron las fases orgánicas combinadas en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,34 g.

m/z 495 $(M+H)^+$ (APCI+)

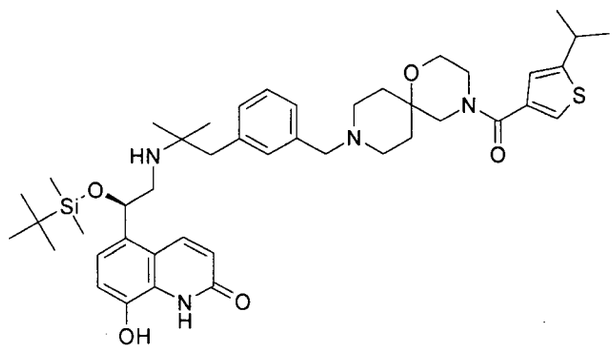
i) (5-isopropiltiofen-3-il) (1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona



Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 22 pasos a) y b) utilizando ácido 5-isopropiltiofen-3-carboxílico. En el etapa b) no se purificó el residuo por cromatografía. Se formó un azeótropo del residuo con acetonitrilo (x 2). Se separó el residuo en DCM y solución acuosa de hidróxido de sodio 1M, se extrajo la fase acuosa con DCM (x3) y se secaron las fases orgánicas combinadas en sulfato de sodio, se filtraron y se extrajo el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,4 g.

m/z 309 $(M+H)^+$ (APCI+)

j) (R)-5-(1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

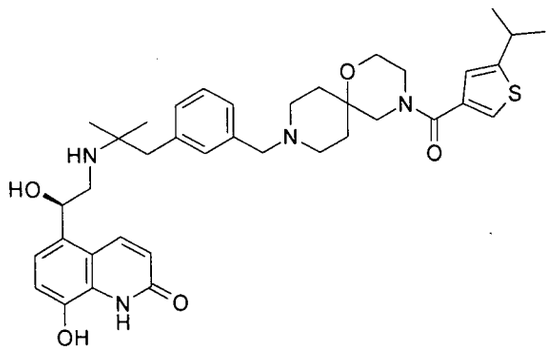


Se preparó el compuesto del subtítulo utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 14, etapa b) utilizando (R)-3-(2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-2-metilpropil)benzaldehído (0,32 g)(ejemplo 275, etapa h) y (5-isopropiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (0,21 g) (ejemplo 275, etapa

i)). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea en sílice, metanol al 8% en diclorometano con una solución acuosa de amoníaco 880 al 1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,31g.

m/z 787 $(M+H)^+$ (APCI+)

k) Ditrifluoroacetato de (R)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(1-(3-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



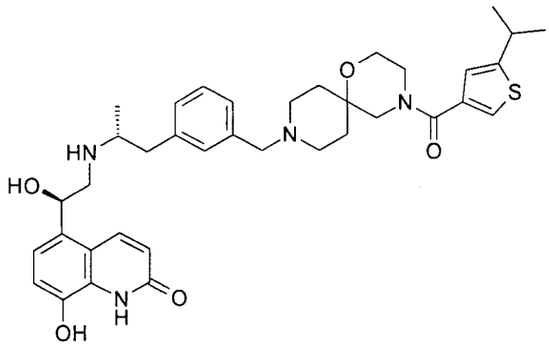
Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento semejante al descrito en el ejemplo 23, etapa b) utilizando (R)-5-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1-(3-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)-2-metilpropan-2-ilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (0,31 g)(ejemplo 275, etapa j). Producto 0,18g.

m/z 673 $(M+H)^+$ (multimodo+)

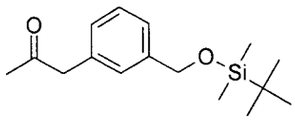
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90 °C) δ 9,98 (s, 1H); 8,14 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,44 - 7,40 (m, 2H); 7,36 - 7,30 (m, 2H); 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,58 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H); 5,37 - 5,31 (m, 1H); 4,26 (s, 2H); 3,68 - 3,63 (m, 2H); 3,55 - 3,51 (m, 2H); 3,21 - 2,98 (m, 11H); 2,01 (s, 2H); 1,69 (s, 2H); 1,31 - 1,24 (m, 12H) más 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 276

Ditrifluoroacetato de 8-hidroxi-5-((R)-1-hidroxi-2-((R)-1-(3-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)propan-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



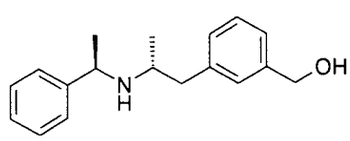
a) 1-(3-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)fenil)propan-2-ona



Se calentó a reflujo una mezcla de (3-bromobenciloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (16,72 g), acetato de isopropenilo (9,2 ml), metóxido de tri-n-butilestaño (24 ml), acetato de paladio (II) (0,625 g) y tri(o-tolil)fosfina (1,70 g) en tolueno anhidro (65 ml) a 100 °C durante 5 horas y después se dejó enfriar durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (130 ml) y fluoruro de potasio en solución acuosa 4 molar (80 ml) y se agitó fuertemente durante 20 minutos. Se añadió diatomita a la solución y después se filtró la suspensión a través de diatomita, lavando el pocillo del residuo con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y el producto del lavado, y se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía instantánea en sílice eluyendo con isohexano, diclorometano al 10% en isohexano y éter dietílico al 20% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo. Producto 13,71 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 2,14 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,10 (s, 6H).

b) Hidrocloruro (3-((R)-2-((R)-1-feniletilamino)propil)fenil)metanol



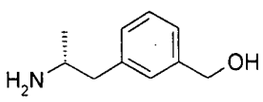
Se trató una solución de 1-(3-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)fenil)propan-2-ona (ejemplo 276, etapa a) (6,85 g) en diclorometano (240 ml) con ácido acético (1,27 ml), (R)-(+)-1-feniletilamina (2,83 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (7,09 g), y se agitó la suspensión resultante a

temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la mezcla mediante la adición en porciones de una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (120 ml) durante 5 minutos. Se agitó fuertemente la mezcla de dos fases durante 1,75 horas, las que después se separaron. Se extrajo la fase acuosa con más diclorometano y se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para obtener un aceite. Se purificó el aceite mediante cromatografía instantánea en sílice eluyendo con etanol al 10% en isohexano para dar el alcohol sibilante en forma de un aceite amarillo (7,21 g). Se disolvió el aceite en una solución de HCl/metanol (1M, 20 ml), se mantuvo a temperatura ambiente durante 25 minutos y después se concentró al vacío. Se trituró la goma resultante con metanol/éter dietílico para dar una mezcla cristalina que se agitó durante 30 minutos. Se extrajo el sólido mediante filtración, se lavó bien con éter dietílico y se recristalizó tres veces con metanol/éter dietílico para dar el compuesto del subtítulo en forma de cristales blancos. Producto 1,9 g.

m/z 270 $(M+H)^+$ (APCI+)

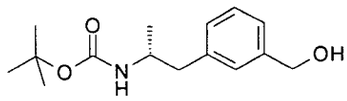
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,84 (br s, 1H); 9,21 (br s, 1H); 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,53 - 7,40 (m, 3H); 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 5,16 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,69 - 4,55 (m, 1H); 4,43 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 3,42 - 3,30 (m, 1H); 3,04 - 2,91 (m, 1H); 2,61 - 2,47 (m, 1H); 1,63 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

c) (R)-(3-(2-aminopropil)fenil)metanol



Se agitó una mezcla de hidrocloruro de (3-((R)-2-((R)-1-feniletilamino)propil)fenil)metanol (ejemplo 276, etapa b) (1,92 g), hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (0,757 g) y formiato de amonio (2,28 g) en etanol (30 ml) a 75 °C durante 1,5 horas y después se dejó enfriar. Se filtró la suspensión a través de diatomita, se lavó bien el residuo con etanol. Se combinaron el filtrado y el producto del lavado, y se concentraron al vacío para obtener una goma de color amarillo claro en forma de una mezcla del producto deseado y un análogo deshidroxilado. Producto 1,54 g. Se utilizó directamente.

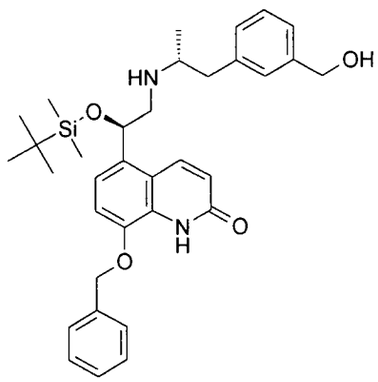
d) 1-(3-(hidroximetil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo



Se añadió por goteo una solución de dicarbonato de di-*terc-butilo* (2,034 g) en THF (5 ml) durante 20 minutos a una solución de (R)-(3-(2-aminopropil)fenil)metanol impuro (ejemplo 276, etapa c) (1,54 g) en THF (10 ml) y agua (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una semana, después se añadió trietilamina (3,90 ml). Se añadió por goteo más dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,013 g) en THF (5 ml) durante 30 minutos. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró al vacío para extraer el THF. Se extrajo dos veces la fase acuosa oleaginosa resultante con acetato de etilo y se secaron los extractos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron en cromatografía instantánea en sílice al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía instantánea en sílice eluyendo con acetato de etilo 35% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Producto 0,9 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,25 - 7,17 (m, 2H); 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,37 (br s, 1H); 3,91 (br s, 1H); 2,85 (dd, *J* = 12,7, 5,0 Hz, 1H); 2,66 (dd, *J* = 13,3, 7,4 Hz, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

e) 8-(benciloxi)-5-((R)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-((R)-1-(3-(hidroximetil)fenil)propan-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona

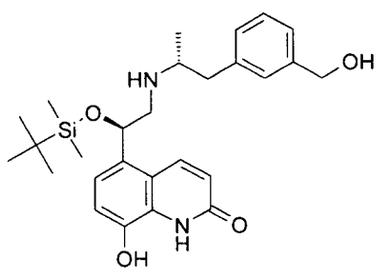


Se trató una solución de 1-(3-(hidroximetil)fenil)propan-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (ejemplo 276, etapa d) (0,78 g) en diclorometano (20 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió tolueno y se concentró la solución al vacío. Se dividió el residuo en solución acuosa de NaOH 1M y DCM y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces más con DCM, después se secaron los extractos orgánicos combinados

($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para dar (R)-(3-(2-aminopropil)fenil)metanol en forma de un aceite incoloro que se cristalizó lentamente y formó un sólido blanco en reposo (0,442 g). Se calentó a reflujo en nitrógeno una mezcla de (R)-(3-(2-aminopropil)fenil)metanol (0,223 g), (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)quinolin-2(1H)-ona (0,72 g), yoduro de sodio (0,219 g) y base de Hunig (0,77 ml) en acetonitrilo (3 ml) durante la noche. Se añadió más (R)-(3-(2-aminopropil)fenil)metanol (0,219 g), base de Hunig (0,51 ml) y acetonitrilo (2 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante una segunda noche. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, después se secó ($MgSO_4$) y se concentró en cromatografía instantánea en sílice al vacío. Se purificó el polvo resultante mediante cromatografía instantánea en sílice eluyendo con trietilamina al 5% en acetato de etilo para dar el compuesto del subtítulo en forma de una espuma de color amarillo claro. Producto 0,525 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,37 (br s, 1H); 8,46 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H); 7,69 - 7,56 (m, 5H); 7,39 - 7,22 (m, 4H); 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 5,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H); 5,26 (dd, *J* = 7,4, 5,6 Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 3,24 (dd, *J* = 11,4, 7,6 Hz, 1H); 3,05 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H); 2,93 (dd, *J* = 11,4, 5,5 Hz, 1H); 2,84 (dd, *J* = 13,6, 7,0 Hz, 1H); 2,74 (dd, *J* = 13,2, 6,8 Hz, 1H); 1,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 1,04 (s, 9H); 0,24 (s, 3H); 0,00 (s, 3H). No se observaron dos protones intercambiables.

f) 5-((R)-1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-((R)-1-(3-(hidroximetil)fenil)propan-2-ilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

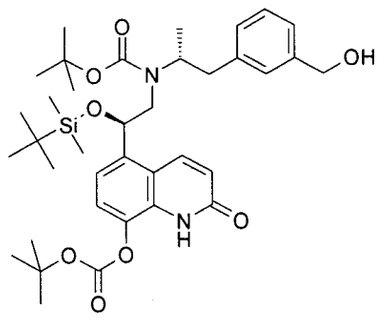


Se hidrogenó una mezcla de 8-(benciloxi)-5-((R)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-((R)-1-(3-(hidroximetil)fenil)propan-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona (ejemplo 276, etapa e) (0,52 g) y catalizador de paladio sobre carbono al 10% (0,102 g) en etanol (36 ml) a temperatura ambiente y a una presión de 5 bares de hidrógeno durante 1,5 horas; después se hidrogenó a temperatura ambiente y a una presión de 1 bar de hidrógeno durante la noche. Se filtró la mezcla a través de diatomita, se lavó el pocillo del catalizador con etanol, se combinaron el filtrado y el producto del

lavado, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,42 g. El material se utilizó de inmediato en el etapa siguiente.

m/z 483 $(M+H)^+$ (APCI+)

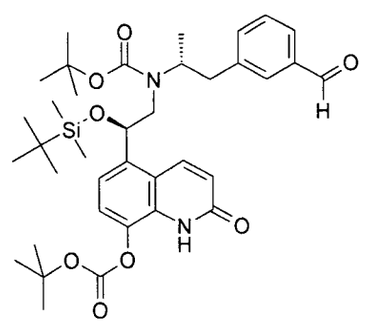
g) (R)-2-(8-(*terc*-butoxicarboniloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil((R)-1-(3-(hidroximetil)fenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Se disolvió 5-((R)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-((R)-1-(3-(hidroximetil)fenil)propan-2-ilamino)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (ejemplo 276, etapa f) (0,42 g) en etanol (25 ml), se trató con trietilamina (0,26 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,201 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió más dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,203 g) y trietilamina (0,13 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,609 g. El material se utilizó de inmediato en el etapa siguiente.

m/z 683 $(M+H)^+$ (APCI+)

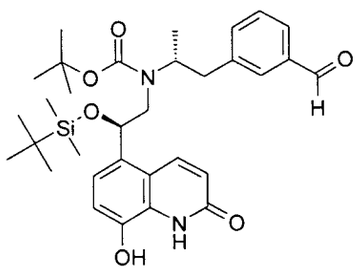
h) (R)-2-(8-(*terc*-butoxicarboniloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil((R)-1-(3-formilfenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Se disolvió (R)-2-(8-(*terc*-butoxicarboniloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil((R)-1-(3-(hidroximetil)fenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 276, etapa g) (0,609 g) en diclorometano (30 ml), se trató con óxido de manganeso (IV) (0,791 g) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se añadió más óxido de manganeso (IV) (0,801 g) y se agitó la suspensión durante 4 horas más. Se filtró la mezcla a través de diatomita, se lavó el pocillo del residuo con DCM, se combinaron el filtrado y el producto del lavado, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,521 g. El material se utilizó de inmediato en el etapa siguiente.

m/z 681 $(M+H)^+$ (APCI+)

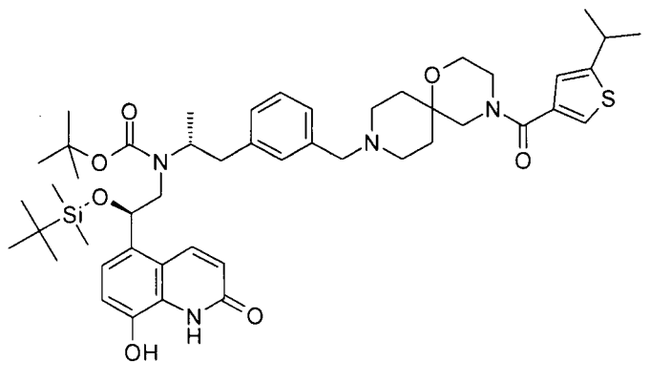
i) (R)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil((R)-1-(3-formilfenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Se suspendió (R)-2-(8-(*terc*-butoxicarboniloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil((R)-1-(3-formilfenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 276, etapa h) (0,521 g) en metanol (20 ml), se trató con una solución acuosa de amoníaco "880" (2,5 ml) para dar una suspensión que se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla mediante inyección de una corriente de nitrógeno, se dividió el residuo en acetato de etilo, agua y salmuera, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,476 g. El material se utilizó de inmediato en el etapa siguiente.

m/z 581 $(M+H)^+$ (APCI+)

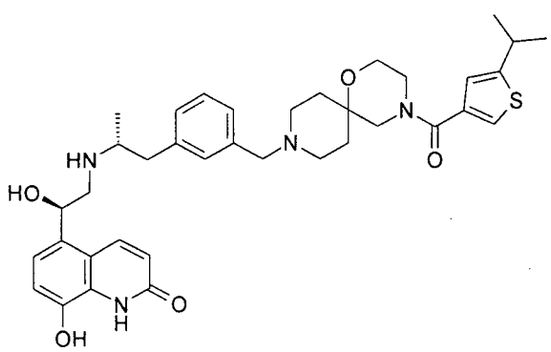
j) (R)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil((R)-1-(3-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Se trató (R)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil((R)-1-(3-formilfenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 276, etapa i) (0,476 g) con (5-isopropiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 275, etapa i) (0,296 g), N-metil-2-pirrolidinona (20 ml), ácido acético (0,052 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,294 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la solución en una mezcla de una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, y se extrajo tres veces con éter dietílico. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, después se purificaron mediante cromatografía instantánea en sílice eluyendo con NEt_3:MeOH:DCM 1:5:94 para dar el compuesto del subtítulo. Producto 0,471 g.

m/z 874 $(M+H)^+$ (APCI+)

k) Ditrifluoroacetato de 8-hidroxi-5-((R)-1-hidroxi-2-((R)-1-(3-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)propan-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona



Se agitó a temperatura ambiente una solución de (R)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil((R)-1-(3-((4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 276, etapa j)

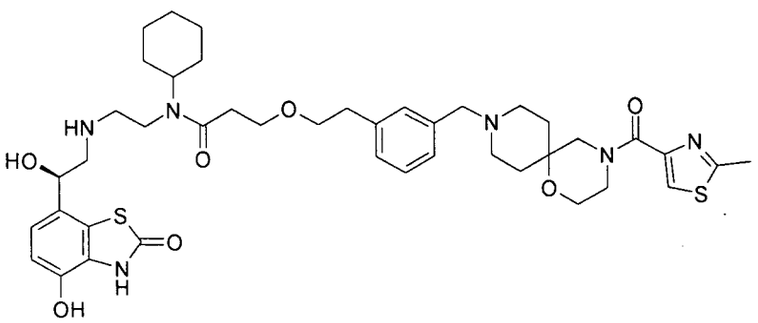
(0,465 g) en ácido fórmico (25 ml) durante 4 horas, después se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de agua y acetonitrilo (11 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire, gradiente: acetonitrilo al 5-50% en TFA acuoso al 0,2%). Se concentraron al vacío las fracciones que contenían el producto y se coevaporaron tres veces a partir de acetonitrilo para dar un residuo incoloro. Se trituró el residuo con éter dietílico para dar un sólido, éste se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,234 g.

m/z 659 $(M+H)^+$ (APCI+)

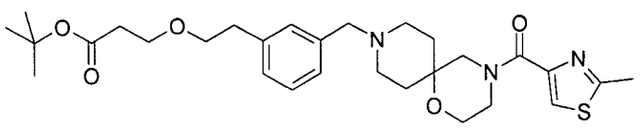
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90 °C) δ 8,20 - 8,13 (m, 1H); 7,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 7,46 - 7,31 (m, 4H); 7,20 - 7,13 (m, 1H); 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,56 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H); 5,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 4,29 (s, 2H); 3,70 - 3,62 (m, 2H); 3,62 - 3,50 (m, 3H); 3,49 - 3,36 (m, 2H); 3,30 - 2,98 (m, 8H); 2,81 - 2,71 (m, 1H); 2,12 - 1,93 (m, 2H); 1,81 - 1,60 (m, 2H); 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); 1,20 - 1,13 (m, 3H). No se observaron seis protones intercambiables.

Ejemplo 277

Ditrifluoroacetato de (R)-N-ciclohexil-N-(2-(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida



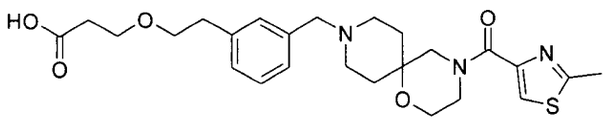
a) 3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoato de *terc*-butilo



Se añadió tritón-B (0,094 ml) a una solución de (9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 6, etapa b) (1,72 g) en tolueno (30 ml). Se concentró la mezcla al vacío y se enfrío a 0 °C. Se añadió acrilato de terc-butilo

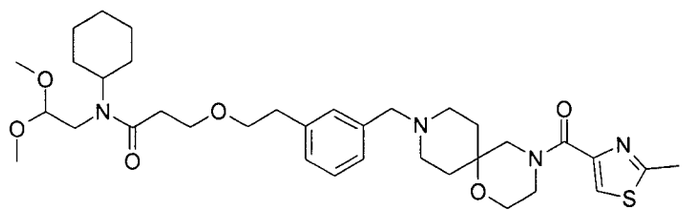
(0,671 ml) durante 1 minuto y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó la reacción con DCM (50 ml) y se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo. El material se utilizó directamente en el etapa siguiente.

b) Ácido 3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico



Se disolvió 3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoato de *terc*-butilo (ejemplo 277, etapa a) en DCM (10 ml) y se añadió TFA (2 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas y después se evaporó. Se formó un azeótropo del residuo con tolueno y se volvió a disolver en MeCN (10 ml). Se aplicó a un cartucho SCX (50 g, Varian) que se había prehumedecido con MeCN. Se lavó el cartucho con MeCN (100 ml) y se eluyó con una solución acuosa de amoníaco 880 en MeCN (1:4, 100 ml). Se evaporó el eluyente para dar el compuesto del subtítulo. El material se utilizó directamente en el etapa siguiente.

a) N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida

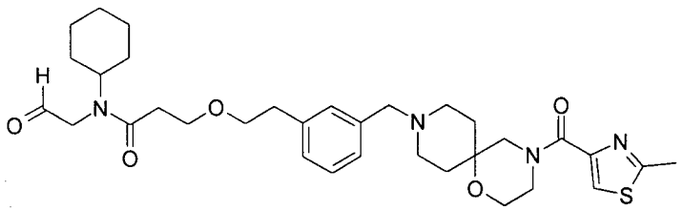


Se disolvió ácido 3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico (ejemplo 277, etapa b) en DMF (10 ml) y se añadió N-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina (WO2008075025) (0,93 g), trietilamina (2,88 ml) y T3P (3,95 ml). Se agitó la reacción durante la noche y se separó en agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en columna en sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo:i-

hexano:trietilamina 47.5:47.5:5 a acetato de etilo:trietilamina 95:5 para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 0,9 g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,85 (s, 1H); 7,26 - 7,05 (m, 4H); 4,46 - 4,37 (m, 1H); 3,68 - 3,55 (m, 11H); 3,43 (s, 2H); 3,33 - 3,22 (m, 8H); 2,77 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,56 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,38 - 2,32 (m, 4H); 1,78 - 1,65 (m, 4H); 1,63 - 1,42 (m, 6H); 1,33 - 1,19 (m, 2H); 1,15 - 1,00 (m, 2H).

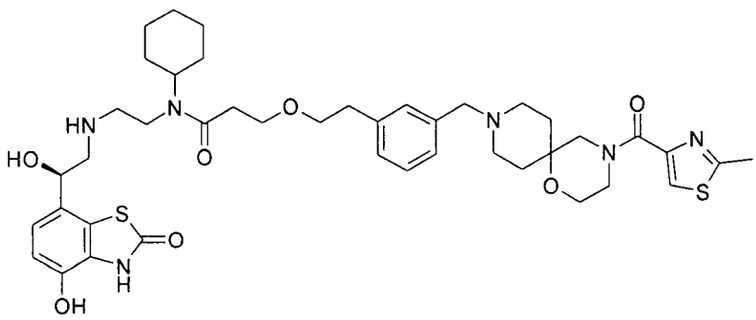
d) N-ciclohexil-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-oxoetil)propanamida



Se añadió ácido tósico (1384 mg) a una solución de N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida (ejemplo 277, etapa c) (683 mg) en DCM (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió cuidadosamente una solución de bicarbonato de sodio (saturada, 10 ml) y se agitó la mezcla hasta que cesó el burbujeo (10 min.). Se diluyó la reacción con DCM (50 ml) y se separó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo.

m/z 611 $(M+H)^+$ (APCI+)

e) Ditrifluoroacetato de (R)-N-ciclohexil-N-(2-(2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida



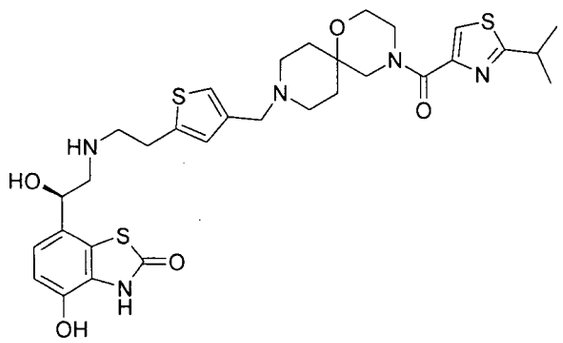
Se añadió una solución de N-ciclohexil-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-oxoetil)propanamida (ejemplo 277, etapa d) (0,122 g) en metanol (3 ml) a una mezcla de (R)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona, HCl (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,079 g) y ácido acético (0,011 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y después se enfrió a 0 °C. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,019 g), se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en columna en sílice eluyendo con DCM:MeOH: solución acuosa de amoníaco 880 95:5:0.5 a 89:10:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se purificaron mediante HPLC (Sunfire, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en TFA acuoso al 0,2%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se trituraron con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,085 g.

m/z 821 $(M+H)^+$ (MultiModo+)

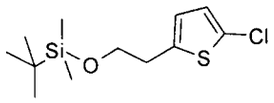
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11,26 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,41 - 7,28 (m, 4H); 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,89 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H); 4,29 (s, 2H); 3,74 - 3,43 (m, 13H); 3,29 - 2,98 (m, 8H); 2,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,71 - 2,56 (m, 5H); 1,98 - 1,01 (m, 14H). 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 278

Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(4-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)tiofen-2-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



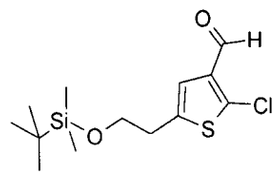
a) (2-(5-clorotiofen-2-il)etoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo



Se añadió *N*-clorosuccinimida (0,83 g) en porciones a una solución de terc-butildimetil(2-(tiofen-2-il)etoxi)silano (1,5 g) (ejemplo 4, etapa a) en cloroformo (50 ml) y se calentó a reflujo durante 3 días. Se diluyó la solución amarilla con DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2x100 ml), salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto el subtítulo en forma de un aceite transparente. Producto 1 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,01 (s, 6H)

b) 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-clorotiofen-3-carbaldehído

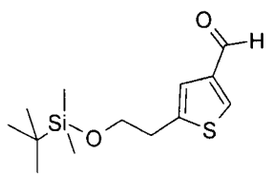


Se añadió (2-(5-clorotiofen-2-il)etoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (0,8 g) (ejemplo 278, etapa a) por goteo durante 5 minutos a una solución de litio de butilo (2,5 M en hexano 1,7 ml) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,73 ml) en THF (25 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas y se añadió DMF (0,67 ml). Se agitó la mezcla durante una hora más y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se vertió la reacción cuidadosamente en una solución de HCl (0,5 M; 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron

con agua (2x100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano a gradiente al 5% de éter en *iso*-hexano. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto el subtítulo en forma de un aceite transparente. Producto (0,8 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 3,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H)

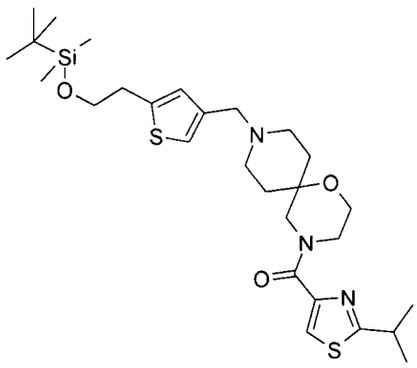
c) 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-3-carbaldehído



Se agitó fuertemente 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-clorotiofen-3-carbaldehído (0,8 g) (ejemplo 278, etapa b) en una mezcla de etanol (50 ml) y trietilamina (0,91 ml) con catalizador de paladio sobre carbono al 10% (0,28 g) a una presión de 4 bares de hidrógeno durante 18 horas. Se filtró la mezcla a través de celite y se lavó la almohadilla de filtró con etanol (50 ml). Se evaporó el filtrado y el producto de los lavados combinados y se formó una azeótropo con tolueno (20 ml) para dar un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en DCM (100 ml), se añadió dióxido de manganeso (2,3 g) y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante la noche. Se filtró la mezcla a través de celite y se lavó la almohadilla de filtró con DCM (50 ml). Se evaporaron el filtrado y el producto de los lavados combinados al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo. Producto 0,6 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H); 7,93 - 7,90 (m, 1H); 3,80 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 2,99 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 0,88 (s, 9H); 0,01 (s, 6H) + un H oculto por pico de solvente

d) (9-((5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

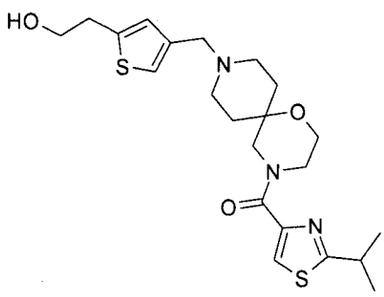


Se añadió 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-3-carbaldehído (0,6 g) (ejemplo 278, etapa c) a (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (0,94 g) (ejemplo 22, etapa b) en una mezcla de N-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y ácido acético (0,13 ml) y se agitó durante 30 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,71 g) y se agitó la mezcla durante la noche. Se vertió la reacción en agua (100 ml), se ajustó el pH a 8 utilizando una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la solución acuosa resultante con acetato de etilo (3x100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 77,5:17,5:5 i-hexano:acetato de etilo:trietilamina a gradiente 47,5:47,5:5 i-hexano:acetato de etilo:trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto el subtítulo en forma de un aceite transparente. Producto 0,8g.

564 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 3,79 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 3,69 - 3,55 (m, 4H); 3,41 - 3,27 (m, 3H); 2,92 (td, J = 6,3, 0,8 Hz, 2H); 2,42 - 2,23 (m, 6H); 1,75 - 1,64 (m, 2H); 1,59 - 1,47 (m, 2H); 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 0,89 (s, 9H); 0 (s, 6H)

e) (9-((5-(2-hidroxietil)tiofen-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

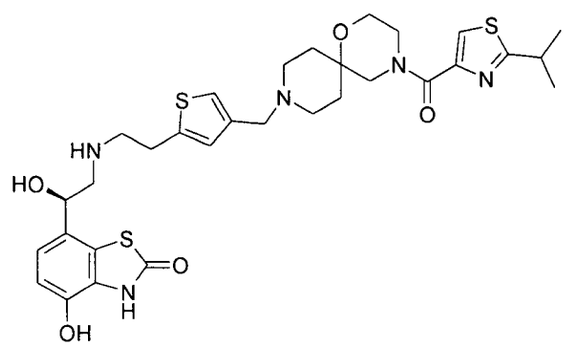


Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 2,1 ml) a una solución de (9-((5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 278, etapa d) (0,80 g) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de 2 horas, se evaporó la solución al vacío y se separó el residuo en una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina 20:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron al vacío para dar el compuesto el subtítulo en forma de una goma. Producto 0,61 g.

450 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90°C) δ 7,90 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,74 (s, 1H); 4,41 (t, J = 5,1 Hz, 1H); 3,72 - 3,55 (m, 4H); 3,41 - 3,24 (m, 3H); 3,00 (s, 2H); 2,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,43 - 2,26 (m, 6H); 1,75 - 1,30 (m, 10H)

f) Ditrifluoroacetato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(2-(4-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)tiofen-2-il)etilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



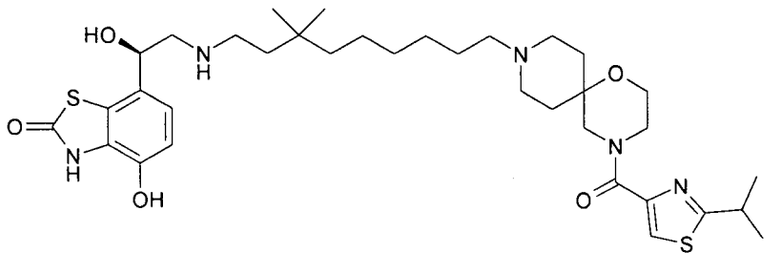
Se trató una solución de (9-((5-(2-hidroxietil)tiofen-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (0,35 g) (ejemplo 278, etapa e) en diclorometano (10 ml) con ácido trifluoroacético (0,06 ml) y después con Periodinano de Dess-Martin (0,56 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio (10 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se agitó fuertemente durante 5 minutos. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x30 ml). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se trataron con ácido acético (0,09 ml) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (5 ml) y después se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (0,15 g) y se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de enfriarse en un baño de hielo. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,07 g), se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente deDCM:metanol:amoníaco "880" acuoso 94.5:5:0.5. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron al vacío. La purificación posterior se realizó mediante HPLC de preparación (Sunfire™, gradiente: acetonitrilo al 10-30% en TFA acuoso al 0,2%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron al vacío y se formó un azeótropo con acetonitrilo, se trituró el residuo con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,10 g.

m/z 658 $(M+H)^+$ (Multimodo)

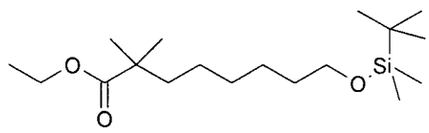
^{1}H NMR (500 MHz, D_6-DMSO) δ 11,68 (s, 1H); 10,42 - 10,01 (m, 2H); 9,06 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,52 (s, 1H); 4,94 - 4,86 (m, 1H); 4,42 - 4,23 (m, 2H); 3,82 - 3,48 (m, 6H); 3,34 - 2,91 (m, 11H); 2,14 - 2,02 (m, 2H); 1,83 - 1,59 (m, 2H); 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H)

Ejemplo 279

Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-3,3-dimetilnonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



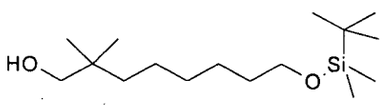
a) 8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetiloctanoato de etilo



Se añadió litio de n-butilo (32,8 ml) a una solución de diisopropilamina (1M en tolueno; 11,64 ml) en THF (60 ml) a entre 0 °C y 5 °C durante 15 minutos y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a -78 °C y después se añadió por goteo éster etílico del ácido isobutírico (10 ml) durante 15 minutos. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 hora, después se añadió por goteo (6-bromohexiloxi)-*terc*-butildimetilsilano (23 ml) y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante otros 60 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (250 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar el producto puro. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 0-40% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un líquido color ámbar claro. Producto 20 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,59 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 1,54-1,45 (m, 4H); 1,35-1,18 (m, 9H); 1,15 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 0,05-0,03 (m, 6H).

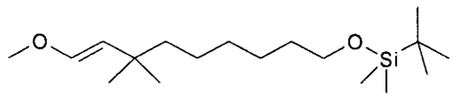
b) 8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetiloctan-1-ol



Se enfrió 8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetiloctanoato de etilo (ejemplo 279, etapa a) (20 g) en éter seco bajo nitrógeno (300 ml) a 0 °C en un baño de hielo, después se añadió por goteo hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 133 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora, después se desactivó con una solución acuosa saturada de potasio, sodio y tartrato (sal de Rochelle, 400 ml) y se agitó durante la noche. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 300 ml), después se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un líquido incoloro. Producto 10,11 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,31 (s, 2H); 1,56-1,46 (m, 2H); 1,38-1,18 (m, 8H); 0,89 (s, 9H); 0,86 (s, 6H); 0,06-0,03 (m, 6H) más un protón intercambiable no observado.

c) Mezcla de (E)-*terc*-butil(9-metoxi-7,7-dimetilnon-8-eniloxi)dimetilsilano y (Z)-*terc*-butil(9-metoxi-7,7-dimetilnon-8-eniloxi)dimetilsilano



Se añadió cloruro de oxalilo (5,9 ml) a -70 °C a una solución de dimetilsulfóxido (4,98 ml) en diclorometano seco (60 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió por goteo 8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetiloctan-1-ol (ejemplo 279, etapa b) (10,11 g) disuelto en diclorometano (20 ml) y se dejó la mezcla en agitación durante 1 hora. Después se añadió trietilamina (19,4 ml) y se continuó la agitación durante 1 hora. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, en ese momento se añadió DCM (15 ml). Se añadió por goteo HCl 1N para disolver las sales presentes en la mezcla de reacción y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 250 ml), después se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de carbonato de sodio (250 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un líquido anaranjado. Se filtró el residuo a través de un tampón corto de sílice utilizando éter dietílico en forma de eluyente para obtener 8-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-octanal en forma de un líquido amarillo que se utilizó sin purificación posterior.

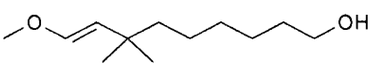
Se enfriaron *terc*-butóxido de potasio (15,3 g) y cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (48 g) en THF seco (350 ml) hasta 0 °C y se agitaron durante 30 minutos. Se disolvió 8-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-octanal (10,03 g) en THF (150 ml) seco y se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y

se agitó durante 30 minutos, después se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml), a continuación se extrajo con éter dietílico (3 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto puro.

Se añadió ciclohexano (300 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se hizo decantar el disolvente y se repitió el proceso. La evaporación de la fase de ciclohexano dio lugar a un líquido amarillo con presencia de algunas partes sólidas blancas. Se extrajo el sólido mediante filtración, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 0-40% en ciclohexano. Se realizó la purificación posterior mediante disolución del material (3,2 g) en acetona (50 ml), se trató con yoduro de sodio (3,05 g) y después con resina de Merrifield (6,4 g) y se agitó la mezcla durante el fin de semana. Se filtró la resina y se lavó con acetona (100 ml), DCM (50 ml) y metanol (50 ml). Se evaporó el filtrado y se integró a DCM (200 ml), se lavó con agua (2 x 60 ml) y se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar el producto del subtítulo en forma de un líquido amarillo claro y como una mezcla de isómeros cis/trans. Producto 2,6 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,16 (d, J = 12,9 Hz, 0,6H); 5,69 (d, J = 7,0 Hz, 0,4H); 4,73 (d, J = 12,9 Hz, 0,6H); 4,09 (d, J = 7,0 Hz, 0,4H); 3,61-3,56 (m, 2H); 3,53-3,47 (m, 3H); 1,56-1,45 (m, 2H); 1,38-1,16 (m, 8H); 1,05 (d, J = 10,1 Hz, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,92-0,86 (m, 9H); 0,06-0,02 (m, 6H).

d) Mezcla de (E)-9-metoxi-7,7-dimetilnon-8-en-1-ol y (Z)-9-metoxi-7,7-dimetilnon-8-en-1-ol

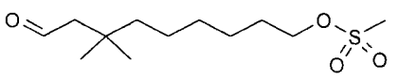


Se disolvió (9-metoxi-7,7-dimetilnon-8-eniloxi)dimetilsilano de (E)-*terc*-butilo (ejemplo 279, etapa c) (2,57 g) en tetrahidrofurano (60 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (16,4 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se desactivó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un líquido amarillo claro y como una mezcla de isómeros cis/trans; esta se utilizó sin purificación posterior. Producto 1,2g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,16 (d, J = 12,9 Hz, 0,5H); 5,70 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H); 4,74 (d, J = 12,9 Hz, 0,5H); 4,11 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H); 3,68-3,61 (m, 2H); 3,52 (s, 1,5H); 3,49 (s, 1,5H); 1,62-

1,51 (m, 2H); 1,40-1,21 (m, 8H); 1,07 (s, 3H); 0,98(s, 3H) más un protón intercambiable no observado.

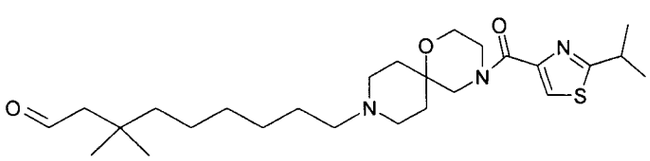
e) Metanosulfonato de 7,7-dimetil-9-oxononilo



Se disolvió una mezcla de (E)-9-metoxi-7,7-dimetilnon-8-en-1-ol y (Z)-9-metoxi-7,7-dimetilnon-8-en-1-ol (ejemplo 279, etapa d) (1,6 g) en diclorometano (15 ml), se añadió trietilamina (1,33 ml) y después se enfrió la mezcla hasta 0 °C en un baño de hielo bajo argón. Se agregó cloruro de metansulfonilo por goteo (0,68 ml) durante 5 minutos y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto puro. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 0-100% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 1,2 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,85-9,81 (m, 1H); 4,25-4,18 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 2,25 (m, 2H); 1,80-1,69 (m, 2H); 1,47-1,37 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); 1,05-1,01 (m, 6H).

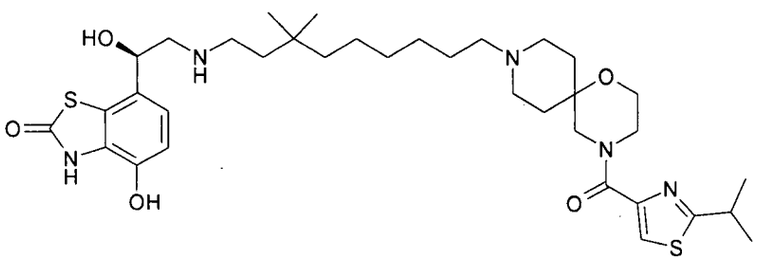
f) 9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-3,3-dimetilnonanal



Se disolvió (2-isopropil-tiazol-4-il)-(1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-4-il)-metanona (0,262 g) (preparado a partir de la sal de trifluoroacetato como en el ejemplo 102, etapa c) en acetonitrilo (4 ml) y se añadió trietilamina (0,22 ml). Se añadió esta solución a una solución de metansulfonato de 7,7-dimetil-9-oxononil o(ejemplo 279, etapa e) (0,291 g) en acetonitrilo (4 ml) y se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante la noche. Se extrajeron los solventes al vacío. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 0,361 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,80-9,77 (m, 1H); 7,81 (s, 1H); 4,12-3,80 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,68-3,58 (m, 1H); 3,34-3,22 (m, 1H); 2,90-2,33 (m, 6H); 2,21 (d, J = 3,17 Hz, 2H); 1,99-1,65 (m, 6H); 1,63-1,47 (m, 2H); 1,37 (d, J = 6,9Hz, 6H); 1,31-1,20 (m, 6H); 1,00 (s, 6H).

g) Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-3,3-dimetilnonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



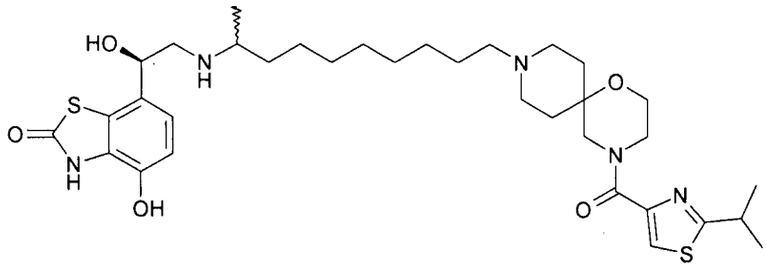
Se añadió ácido acético (0,035 ml) a una solución en agitación de 9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-3,3-dimetilnonanal (ejemplo 279, etapa f) (195 mg) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (161 mg) en metanol (10 ml), y después de un minuto, se añadió cianoborohidruro de sodio (51 mg) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla al vacío y se separó en THF (12 ml) y una mezcla de salmuera y solución saturada de bicarbonato de sodio (10:1, 12 ml). Se separaron las fases y se secó la fase orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el material resultante mediante HPLC de preparación (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,038g.

m/z 688 $(M+H)^+$

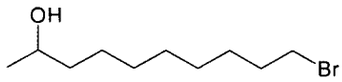
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 80 °C): δ 8,12 (s, 1,6H); 7,89 (s, 1H); 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,59 (t, J = 6,2 Hz, 1H); 3,64 (d, J = 9,5 Hz, 6H); 2,75 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 2,61-2,53 (m, 2H); 2,40-2,21 (m, 6H); 1,72-1,63 (m, 2H); 1,58-1,47 (m, 2H); 1,43-1,30 (m, 10H); 1,29-1,09 (m, 8H); 0,82 (s, 6H) más una señal oculta por el disolvente y cuatro protones intercambiables no observados.

Ejemplo 280

Formiato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(10-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)decan-2-ilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 10-bromodecan-2-ol

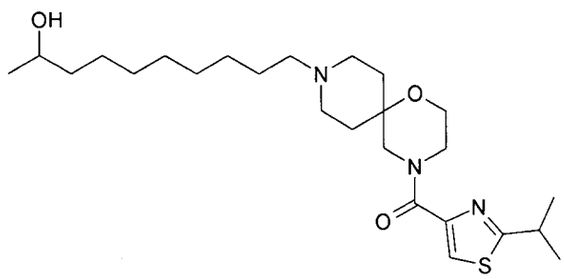


A una solución de 9-bromo-nonanol (1,7 g) en DCM (100 ml) se añadió diisopropiletilamina (3,91 ml) y después DMSO (1,62 ml) y se enfrió la mezcla a -14 °C, después se añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (3,64 g) en porciones. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y después se dejó reposar durante la noche. Se añadió agua y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con bisulfato de sodio 1M (x 3), una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se separó la fase orgánica y se secó utilizando una frita hidrofóbica, después se evaporó para obtener el aldehído en forma de un líquido amarillo (2,32 g).

A una solución del aldehído (750 mg) en éter seco (20 ml) a 0 °C se añadió se por goteo metil-litio (1,6 M en éter; 2,1 ml). Después de 45 minutos, se vertió la mezcla en ácido sulfúrico 2M con agitación y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, después se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color trigo. Producto 0,286 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,83-3,75 (m, 1H); 3,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 1,90-1,80 (m, 2H); 1,50-1,37 (m, 6H); 1,36-1,26 (s, 6H); 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H) más un protón intercambiable no observado.

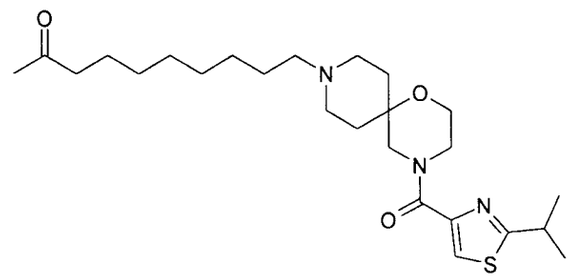
b) (9-(9-hidroxidecil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se aplicó trifluoroacetato de (2-isopropil-tiazol-4-il)-(1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-4-il)-metanona (ejemplo 22, etapa b) (500 mg) a un cartucho SCX-2 humedecido con metanol, se lavó con metanol y después se eluyó utilizando amoníaco 2N en metanol y se evaporó para obtener la base libre (276 mg). Se mezcló este material con 10-bromodecan-2-ol (ejemplo 280, etapa a, 280 mg) y trietilamina (0,247 ml) en acetonitrilo (10 ml) y se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se extrajo el disolvente mediante evaporación, se purificó el material puro mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol 0-20% en DCM para dar el compuesto del título. Producto 0,298 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO): δ 8,99 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 4,23 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 3,78-3,44 (m, 8H); 3,11-2,77 (m, 4H); 2,08-1,92 (m, 2H); 1,76-1,48 (m, 4H); 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 7H); 1,26-1,16 (m, 12H); 0,98 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

c) 10-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)decan-2-ona

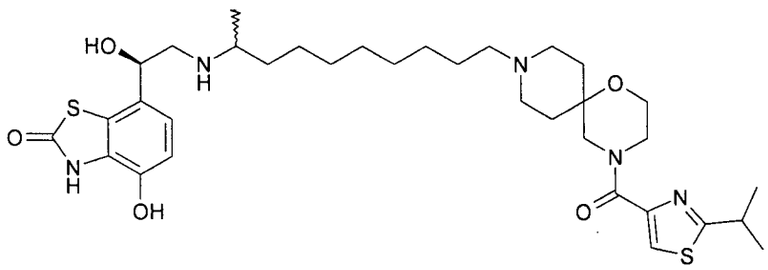


Se añadió ácido trifluoroacético (0,048 ml) a una solución de (9-(9-hidroxidecil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 280, etapa b) (287 mg) en DCM (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 5 minutos y después se le añadió periodinano de Dess-Martin (392 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió más periodinano de Dess-Martin (392 mg) a 0 °C, después se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 horas. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo, se agitó la mezcla y después se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (x 2) y se lavó la fase

orgánica combinada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se añadió ácido acético (0,053 ml) y después se secaron las fases orgánicas en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla. Producto 0,338 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (s, 1H); 4,07-3,72 (m, 5H); 3,36-3,21 (m, 2H); 2,96-2,82 (m, 3H); 2,47-2,37 (m, 4H); 2,12 (s, 3H); 2,11-2,02 (m, 2H); 1,85-1,75 (m, 2H); 1,62-1,49 (m, 3H); 1,46-1,36 (m, 7H); 1,35-1,20 (m, 9H).

d) Formiato de (R)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(10-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)decan-2-ilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



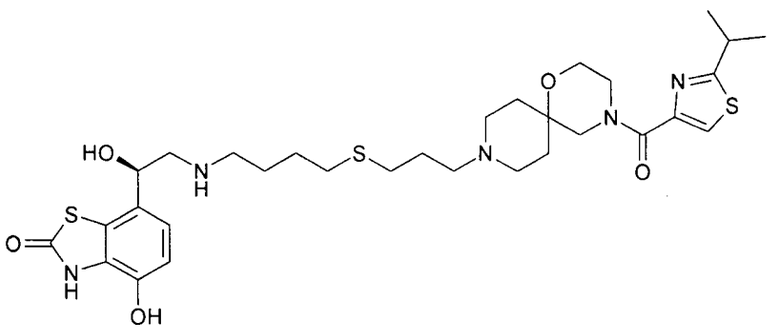
Se añadió ácido acético (0,053 ml) a una mezcla de 10-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-2-dimetilnonanal (ejemplo 280, etapa f) (335 mg) e hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (243 mg) en metanol seco con tamices moleculares 3Å a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (131 mg). Se agitó la mezcla de reacción y se llevó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró y se evaporó la mezcla. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 10-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofiliza para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,032g.

m/z 674 $(M+H)^+$

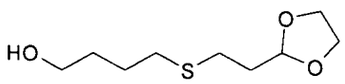
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 80 °C): δ 8,15 (s, 2H); 7,88 (s, 1H); 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,57-4,50 (m, 1H); 3,71-3,58 (m, 8H); 3,36-3,25 (m, 2H); 2,79-2,59 (m, 3H); 2,40-2,31 (m, 2H); 2,32-2,22 (m, 4H); 1,73-1,63 (m, 2H); 1,59-1,48 (m, 2H); 1,44-1,32 (m, 8H); 1,31-1,16 (s, 10H); 0,99-0,93 (m, 2H) más 4 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 281

Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(3-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)propiltio)butilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



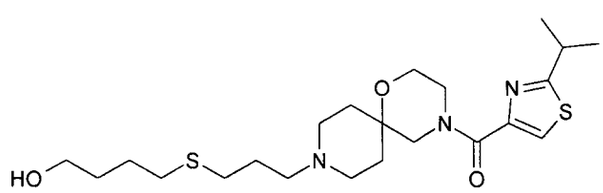
a) 4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etiltio)butan-1-ol



Se enfrió una solución de 4-mercaptobutanol (4,936 g) en acetonitrilo seco bajo argón a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 2,044 g) en porciones. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 0 °C, después se añadió 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (9,26 g) y se llevó a la suspensión gris resultante a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se secaron para dar el producto puro. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo. Producto 7,3 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,98-4,93 (m, 1H); 4,01-3,93 (m, 2H); 3,89-3,83 (m, 2H); 3,69-3,63 (m, 2H); 2,65-2,58 (m, 2H); 2,59-2,53 (m, 2H); 1,98-1,91 (m, 2H); 1,73-1,62 (m, 4H) más un protón intercambiable no observado.

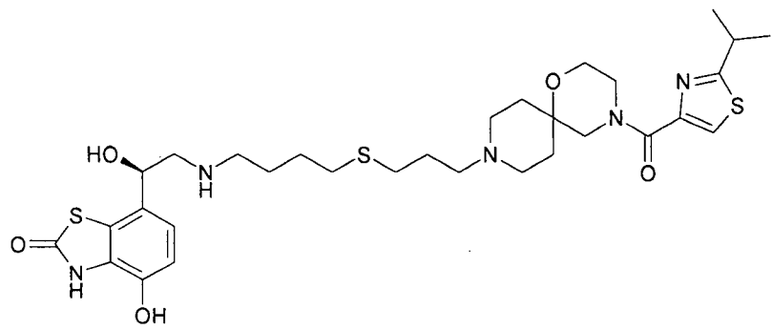
b) (9-(3-(4-hidroxibutiltio)propil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se disolvió 4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etiltio)butan-1-ol (ejemplo 281, etapa a) (500 mg) en una solución de ácido fórmico acuoso al 80% (6 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se extrajo con éter (3 x 10 ml) después se lavaron las fases orgánicas con salmuera (10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener 3-(4-hidroxi-butilsulfanil)-propionaldehído en forma de un aceite. Esto se disolvió en metanol seco y se añadieron trifluoroacetato de (2-isopropil-tiazol-4-il)-(1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-4-il)-metanona (ejemplo 22, etapa b) (606 mg) y tamices moleculares 3Å. Se añadió ácido acético (0,2 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos bajo argón, después se enfrió a 0 °C y se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (633 mg). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla y después se aplicó directamente a un cartucho SCX-2, se lavó con metanol y después se eluyó el producto con amoníaco 2N en metanol. La purificación posterior se realizó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite verde claro. Producto 0,37 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (s, 1H); 4,02-3,87 (m, 2H); 3,80-3,73 (m, 3H); 3,69-3,63 (m, 3H); 3,39-3,23 (m, 5H); 2,86-2,74 (m, 2H); 2,67-2,59 (m, 2H); 2,58-2,50 (m, 5H); 1,96-1,81 (m, 4H); 1,74-1,63 (m, 4H); 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

c) Formiato de (*R*)-4-hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(4-(3-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)propiltio)butilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se disolvió cloruro de oxalilo (0,068 ml) en DCM seco (2 ml) y se enfrió la solución a -78 °C. Se añadió por goteo DMSO (0,12 ml) en DCM (0,03 ml) y se agitó la mezcla. Después de 15 minutos, se añadió por goteo una solución de (9-(3-(4-hidroxibutiltio)propil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 281, etapa b) (290 mg) en DCM (1 ml) y la agitación continuó durante 15 minutos, después se añadió trietilamina por goteo (0,44 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la reacción alcanzara temperatura

ambiente. Después de 1 hora, se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml) y DCM (3 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 5 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el aldehído puro.

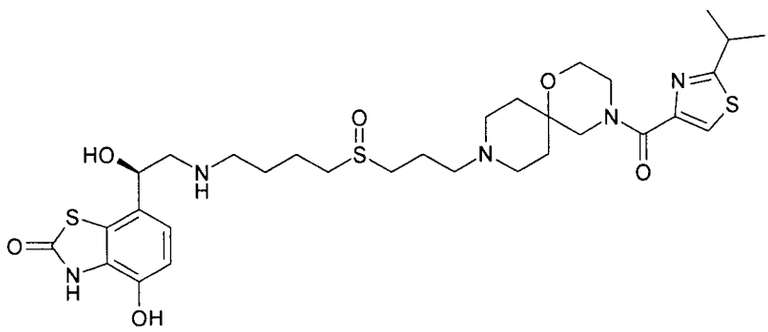
Se agitó el aldehído (195 ml) con hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (170 mg) en metanol seco (8 ml) y se añadieron tamices moleculares 3Å y ácido acético (0,07 ml). Después de agitación durante 5 minutos, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (200 mg). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se filtró y se evaporó la mezcla. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,006 g.

m/z 664 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH): δ 8,48 (s, 1,8H); 7,88 (s, 1H); 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,97-4,90 (m, 1H); 3,89-3,56 (m, 6H); 3,38-3,24 (m, 1H); 3,13-3,04 (m, 2H); 3,04-2,96 (m, 2H); 2,97-2,61 (m, 6H); 2,60-2,49 (m, 4H); 2,04-1,91 (m, 2H); 1,91-1,70 (m, 5H); 1,70-1,57 (m, 3H); 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H) más 4 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 282

Formiato de 4-hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-(4-(3-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)propilsulfinil)butilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,06 ml) a una solución de (9-(3-(4-hidroxibutiltio)propil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 281, etapa b) (360 mg) en DCM seco (14 ml) en argón. Se enfrió la solución a 0 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos antes de añadir periodinano de Dess-Martin (502 mg). Se agitó la mezcla de reacción a

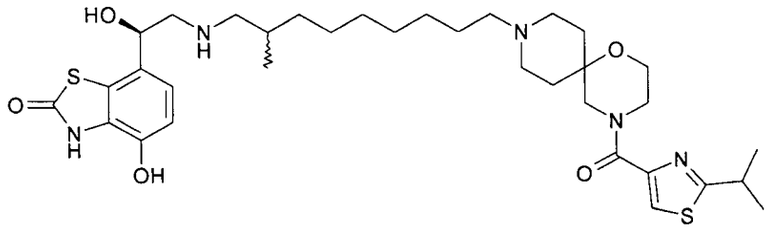
temperatura ambiente durante 1 hora y después se desactivó mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (14 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (14 ml). Se añadió acetato de etilo (30 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos y después se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se añadió ácido acético (0,053 ml) a las fases orgánicas combinadas, después se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el aldehído en forma de un aceite. Se disolvió en metanol seco (15 ml) junto con hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (311 mg) y se añadieron tamices moleculares 3Å y ácido acético (0,07 ml). Después de agitación durante 5 minutos, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (200 mg), se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró y se evaporó la mezcla. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,018g.

m/z 680 $(M+H)^+$

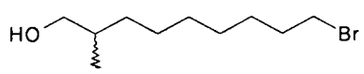
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH): δ 8,40 (s, 2H); 7,88 (s, 1H); 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,98-4,92 (m, 1H); 3,90-3,56 (m, 6H); 3,36-3,24 (m, 1H); 3,19-3,03 (m, 4H); 3,04-2,67 (m, 10H); 2,15-1,95 (m, 4H); 1,93-1,56 (m, 6H); 1,38 (d, J = 6,9Hz, 6H) más 4 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 283

Formiato de 4-hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-2-metilnonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



a) 9-Bromo-2-metilnonan-1-ol

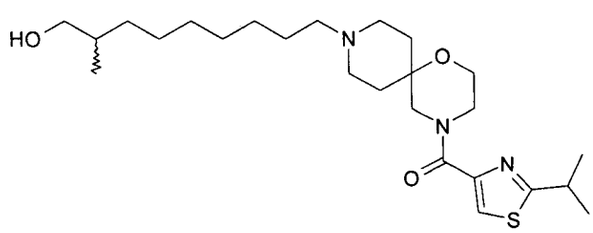


Se añadió lentamente litio de n-butilo (15,5 ml) 2,5 M a una solución de diisopropilamina (5,42 ml) en THF seco (30 ml) bajo argón a 0 °C, la temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C. Se agitó la

solución a 0 °C durante 30 minutos antes de enfriarse a -78 °C. Se añadió por goteo propionato de etilo (4,01 ml) y se agitó la solución a -78 °C durante 1 hora. Se añadió 1,7-dibromoheptano (6,63 ml) y se agitó en forma continua a -78 °C durante 1 hora, después se quitó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) a la reacción y después acetato de etilo (30 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 1-5% en éter de petróleo (40-60 °C) para dar 9-bromo-2-metilnonanoato de etilo que se utilizó sin purificación posterior. Se disolvió este material (0,84 g) en éter seco (27 ml) y se enfrió a 0 °C bajo argón. Se añadió por goteo hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno; 6,7 ml) y se agitó la reacción a 0 °C durante 1 hora y 15 minutos. Se desactivó la reacción mediante la adición de una solución acuosa saturada de potasio, sodio y tartrato y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (60 ml) y agua (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml) después se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de 0 a 10% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 0,23 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,51 (dd, J = 10,5, 5,8 Hz, 1H); 3,46-3,38 (m, 3H); 1,90-1,80 (m, 2H); 1,66-1,55 (m, 2H); 1,47-1,22 (m, 9H); 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H) más un protón intercambiable no observado.

b) (9-(9-Hidroxi-8-metilnonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

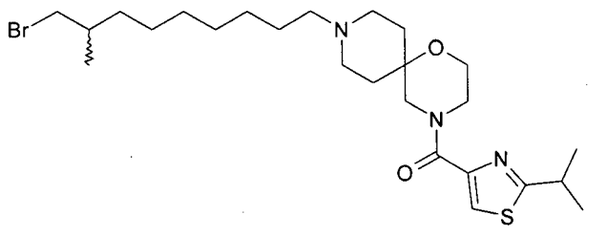


Se aplicó ditrifluoroacetato de (2-isopropil-tiazol-4-il)-(1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-4-il)-metanona (ejemplo 22, etapa b) (500 mg) a un cartucho SCX-2 humedecido con metanol, se lavó con metanol y después se eluyó utilizando amoníaco 2N en metanol y se evaporó para obtener la

base libre (279 mg). Se disolvió en acetonitrilo (10 ml) junto con 9-bromo-2-metilnonan-1-ol (ejemplo 283, etapa a) (220 mg) y se añadió trietilamina (0,223 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante la noche y después se concentró. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0 a 10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido marrón claro. Producto 0,38 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (s, 1H); 4,06-3,90 (m, 2H); 3,83-3,71 (s, 4H); 3,52-3,37 (m, 4H); 3,05-2,85 (m, 4H); 2,48-2,32 (m, 2H); 2,15-2,05 (m, 2H); 1,97-1,84 (m, 2H); 1,66-1,50 (m, 4H); 1,48-1,39 (m, 6H); 1,38-1,21 (m, 8H); 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H) más un protón intercambiable no observado.

c) (9-(9-bromo-8-metilnonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

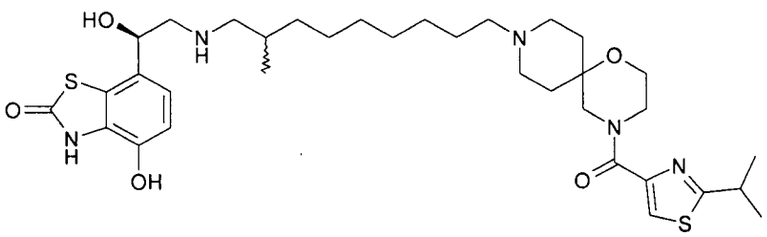


Se disolvieron (9-(9-hidroxi-8-metilnonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 283, etapa b) (100 mg), tetrabromuro de carbono (143 mg) e imidazol (30 mg) en DCM (5 ml). Se enfrió la solución hasta 0 °C y se añadió por goteo una solución de trifenilfosfina (85 mg) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a dicha temperatura durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más tetrabromuro de carbono (150 mg), se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió por goteo trifenilfosfina (114 mg) en DCM (1 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió agua y se separaron las fases. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol 0-10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de una goma anaranjada. Producto 0,088 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (s, 1H); 4,03-3,91 (m, 2H); 3,81-3,70 (m, 4H); 3,43-3,313 (m, 4H); 3,06-2,86 (m, 4H); 2,49-2,34 (m, 2H); 2,15-2,05 (m, 2H); 1,98-1,86 (m, 2H); 1,57-1,50 (m, 2H); 1,47-1,39 (m, 6H); 1,37-1,19 (m, 10H); 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

d) Formiato de 4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-

diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-2-metilnonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



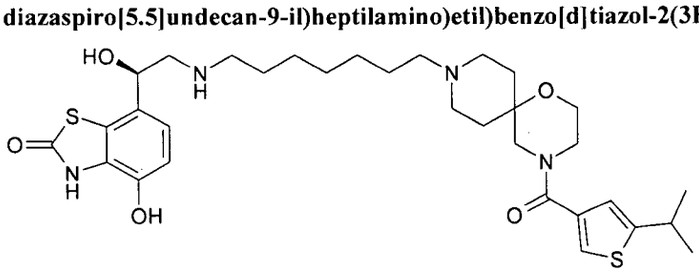
Se disolvió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (263 mg) en metanol (10 ml) y se añadió metóxido de sodio (54 mg) y se agitó la mezcla durante 25 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con metanol y se secó al aire para obtener una base libre (150 mg). Se disolvió parte de este material (61 mg) en DMF (3,5 ml) y se mezcló con (9-(9-bromo-8-metilnonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (ejemplo 283, etapa c) (71 mg) y diisopropiletilamina (0,023 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante la noche y se dividió en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Se secó la fase orgánica en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se realizó la purificación mediante HPLC de preparación (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,002 g.

m/z 674 $(M+H)^+$

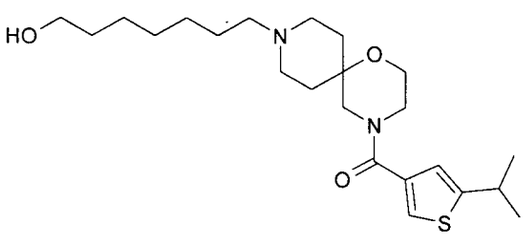
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH): δ 8,51 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 3,85-3,55 (s, 6H); 2,92-2,80 (m, 2H); 2,76-2,34 (m, 8H); 1,97-1,82 (m, 2H); 1,77-1,44 (m, 5H); 1,37 (d, J = 6, 9 Hz, 6H); 1,36-1,17 (m, 9H); 1,17-1,04 (m, 1H); 0,92 (dd, J = 6,6, 3,2 Hz, 3H) más dos señales ocultas por el disolvente y cuatro protones intercambiables no observados.

Ejemplo 284

Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(7-(4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)heptilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



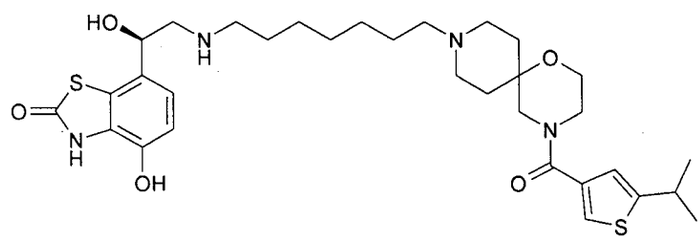
a) (9-(7-Hidroxiheptil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-3-il)metanona



Se añadió una solución de 7-bromo-1-heptanol (380 mg) en acetonitrilo (3,9 ml) a una solución de (5-isopropiltiofen-3-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)metanona (ejemplo 275, etapa i) (400 mg) y trietilamina (0,361 ml) en acetonitrilo (8,6 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 16 horas. Se extrajo el disolvente al vacío y se integró el residuo a DCM (25 ml), se lavó con salmuera (25 ml) y con agua (20 ml), después se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 0 a 10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido marrón claro. Producto 0,305 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 3,74-3,67 (m, 4H); 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,57-3,48 (m, 2H); 3,35-3,10 (m, 2H); 2,99-2,70 (m, 3H); 2,28-1,98 (m, 4H); 1,92-1,74 (m, 2H); 1,67-1,47 (m, 4H); 1,41-1,34 (m, 5H); 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 1,28-1,23 (m, 1H) más un protón intercambiable no observado.

b) Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(7-(4-(5-isopropiltiofen-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)heptilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (0,054 ml) a una solución de (9-(7-hidroxiheptil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(5-isopropiltiofen-3-il)metanona (ejemplo 284, etapa a) (295 mg) en DCM (7,5 ml). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y después se añadió periodinano de Dess-Martin (503 mg) y la agitación continuó durante 1 hora y 50 minutos. Se desactivó la mezcla de reacción mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (4 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (4 ml). Se añadió acetato de etilo (25 ml) y se agitó

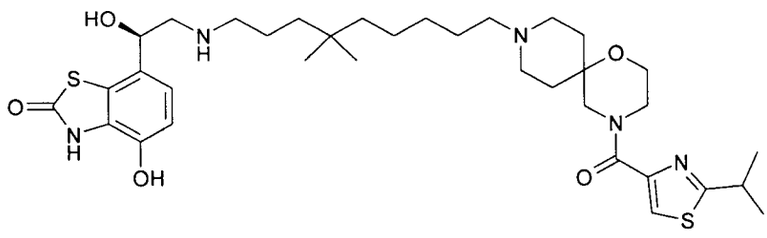
fuertemente la mezcla durante 5 minutos, después se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (5 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (5 ml), después se añadió ácido acético (0,080 ml) y se secó la solución en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener el aldehído en forma de un aceite (504 mg). Se disolvió en metanol seco (5 ml) y se añadió hidrocloruro de (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (WO2007027134, ejemplo 1, etapa d) (202 mg) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (66 mg) y la agitación continuó a 0 °C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla al vacío y se separó en THF (6 ml) y una mezcla de salmuera y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10:1, 6 ml). Se separaron las fases y se secó la fase orgánica en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron y se formó un azeótropo del residuo con acetonitrilo. Se realizó la purificación mediante HPLC de preparación (Phenomenex Gemini®, gradiente: acetonitrilo al 5-40% en ácido fórmico acuoso al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y después se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Producto 0,037 g.

m/z 631 $(M+H)^+$

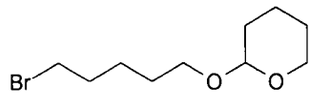
^{1}H NMR (400 MHz, D_4-MeOH): δ 8,49 (s, 2H); 7,45 (s, 1H); 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,93 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H); 3,79-3,47 (m, 6H); 3,20-3,04 (m, 3H); 3,01-2,94 (m, 3H); 2,92-2,70 (m, 4H); 2,08-1,97 (m, 2H); 1,75-1,56 (m, 6H); 1,43-1,33 (m, 6H); 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H) más una señal oculta por el disolvente y cuatro protones intercambiables no observados.

Ejemplo 285

Formiato de (*R*)-4-Hidroxi-7-(1-hidroxi-2-(9-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)-4,4-dimetilnonilamino)etil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



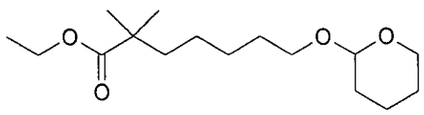
a) 2-(5-Bromopentiloxi)tetrahidro-2H-pirano



Se añadió p-toluensulfonato de piridinio (1,5 g) a una solución de 5-bromopentanol (10 g) en DCM (150 ml) y después 3,4-dihidro-2H-pirano (8,1 ml), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en nitrógeno durante 21 horas. Se diluyó la solución con éter y después se lavó con salmuera diluida (1:1 salmuera:agua, 140 ml); previamente, la fase orgánica se había secado en sulfato de sodio, se había filtrado y evaporado. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0 a 50% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un líquido incoloro. Producto 14,14 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,59-4,56 (m, 1H); 3,91-3,82 (m, 1H); 3,79-3,71 (m, 1H); 3,57-3,47 (m, 1H); 3,44-3,36 (m, 3H); 1,94-1,76 (m, 3H); 1,76-1,66 (m, 1H); 1,65-1,46 (m, 8H).

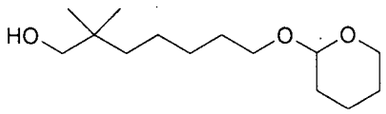
b) 2,2-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)heptanoato de etilo



Se trató por goteo una solución de diisopropilamina (1,78 ml) en THF seco (10 ml) a 0 °C en nitrógeno con litio de n-butilo (2.5M en hexanos; 5,09 ml) para dar una solución de color amarillo claro que se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se enfrió a -78 °C y se trató por goteo con isobutirato de etilo (1,55 ml). Se agitó la solución a -78 °C durante 45 minutos y después se añadió por goteo una solución de 2-(5-bromopentiloxi)tetrahidro-2H-pirano (ejemplo 285, etapa a) (3,20 g) en THF seco (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 10 minutos, después se dejó aumentar la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y después se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (x 2) y se lavó la fase orgánica combinada con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-5% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un líquido incoloro. Producto 2,22 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,59-4,55 (m, 1H); 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,90-3,82 (m, 1H); 3,72 (dt, J = 9,6, 6,8 Hz, 1H); 3,53-3,45 (m, 1H); 3,37 (dt, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H); 1,88-1,77 (m, 1H); 1,75-1,67 (m, 1H); 1,64-1,48 (m, 8H); 1,40-1,30 (m, 2H); 1,29-1,20 (m, 5H); 1,15 (s, 6H).

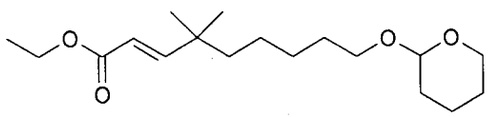
b) 2,2-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)heptan-1-ol



Se trató por goteo con hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno; 17,1 ml) una solución de 2,2-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)heptanoato de etilo (ejemplo 285, etapa b) (2,22 g) en éter seco (22 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, durante 5 minutos. Después de 1 hora a 0 °C se trató con precaución la mezcla de reacción con una solución acuosa de potasio, sodio y tartrato, se diluyó con éter y se agitó la mezcla resultante fuertemente durante 1,5 horas. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter (x 2). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de 0 a 50% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 1,83 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,58-4,55 (m, 1H); 3,91-3,83 (m, 1H); 3,77-3,69 (m, 1H); 3,53-3,46 (m, 1H); 3,39 (dt, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H); 3,31 (d, J = 4,1 Hz, 2H); 1,90-1,78 (m, 1H); 1,76-1,64 (m, 1H); 1,64-1,48 (m, 4H); 1,40-1,20 (m, 8H); 0,86 (s, 6H) más un protón intercambiable no observado.

b) 4,4-dimetil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)non-2-enoato de (E)-etilo



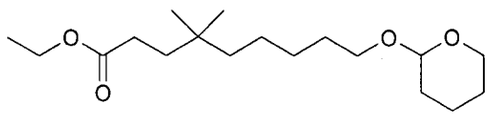
Se trató por goteo una solución de cloruro de oxalilo (0,78 ml) en DCM seco (20 ml) a -78 °C con una solución de DMSO (1,26 ml) en DCM (0,3 ml). Después de 15 minutos, se añadió por goteo una solución de 2,2-dimetil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)heptan-1-ol (ejemplo 285, etapa c) (1,73 g) en DCM (10 ml) y se agitó en forma continua durante 15 minutos, después se añadió trietilamina (4,93 ml) por goteo. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de 1 hora, se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (x 2) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el aldehído puro. Éste se integró a DCM, se lavó con agua, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el aldehído en forma de un aceite incoloro, que se utilizó directamente.

Se trató una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,62 ml) en acetonitrilo (8 ml) con cloruro de

litio (0,43 g) y después se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (1,23 ml) por goteo en forma de una solución en acetonitrilo (2,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 minutos, después se añadió a una solución de 2,2-dimetil-7-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-heptanal (1,65 g) en acetonitrilo (6 ml). Se dejó que la mezcla resultante alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, después se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, éter y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter (x 2) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar el producto puro. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de 0 a 40% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 0,89 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,91 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 5,71 (dd, J = 15,9, 1,9 Hz, 1H); 4,59-4,55 (m, 1H); 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,90-3,82 (m, 1H); 3,76-3,68 (m, 1H); 3,53-3,46 (m, 1H); 3,40-3,33 (m, 1H); 1,89-1,77 (m, 1H); 1,76-1,66 (m, 1H); 1,64-1,48 (m, 6H); 1,39-1,19 (m, 9H); 1,05-1,03 (m, 6H).

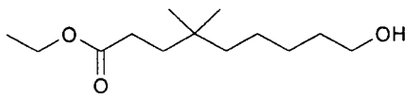
e) 4,4-dimetil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)nonanoato de etilo



Se trató una solución de 4,4-dimetil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)non-2-enoato de (E)-etilo (ejemplo 285, etapa d) (0,89 g) en IMS (alcohol desnaturalizado industrial) (10 ml) con paladio sobre carbono (punta de espátula) bajo nitrógeno, después se purgó el matraz con hidrógeno (x 3), se agitó bajo una atmósfera de hidrogeno durante la noche. Después se añadió más paladio sobre carbono y se continuó con la hidrogenación durante otras 24 horas. Se quitó el catalizador mediante filtración a través de diatomita y se evaporó el filtrado para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 0,86 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,59-4,56 (m, 1H); 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,90-3,83 (m, 1H); 3,75-3,68 (m, 1H); 3,53-3,46 (m, 1H); 3,41-3,34 (m, 1H); 2,26-2,19 (m, 2H); 1,88-1,79 (m, 2H); 1,76-1,66 (m, 2H); 1,66-1,43 (m, 6H); 1,40-1,14 (m, 9H); 0,84 (s, 6H).

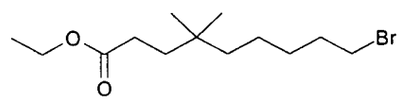
f) 9-hidroxi-4,4-dimetilnonanoato de etilo



A una solución de 4,4-dimetil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)nonanoato de etilo (ejemplo 285, etapa e) (0,86 g) en metanol (10 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (52 mg) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (x 2) y se lavó la fase orgánica combinada con ácido cítrico al 10%, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 0,44 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,67-3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 2,28-2,20 (m, 2H); 1,61-1,50 (m, 4H); 1,49-1,37 (m, 1H); 1,38-1,22 (m, 7H); 1,21-1,12 (m, 2H); 0,85 (s, 6H).

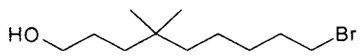
g) 9-bromo-4,4-dimetilnonanoato de etilo



Se trató una solución de 9-hidroxi-4,4-dimetilnonanoato de etilo (ejemplo 285, etapa f) (0,44 g) en DCM (19 ml) a 0 °C con tetrabromuro de carbono (0,76 g) y después con trifenilfosfina (0,60 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más tetrabromuro de carbono (0,76 g) y trifenilfosfina (0,60 g) y la agitación continuó durante 3 horas. Se extrajo el disolvente mediante evaporación, después se trituró la mezcla con ciclohexano y se extrajo el sólido resultante mediante filtración. Se lavó el sólido con ciclohexano y se concentró el filtrado a aproximadamente 15 ml y se dejó reposar durante la noche. El sólido que se obtuvo de la solución se extrajo por filtración, se lavó con ciclohexano y se evaporó el filtrado para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite marrón claro. Producto 0,56 g.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,28-2,20 (m, 2H); 1,93-1,80 (m, 2H); 1,59-1,49 (m, 2H); 1,46-1,34 (m, 2H); 1,32-1,21 (m, 5H); 1,22-1,13 (m, 2H); 0,85 (s, 6H).

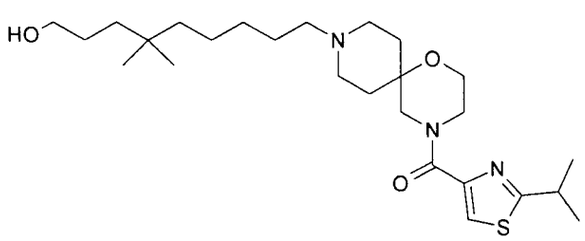
h) 9-Bromo-4,4-dimetilnonan-1-ol



Se trató una solución de 9-bromo-4,4-dimetilnonanoato de etilo (ejemplo 285, etapa g) (0,56 g) en éter seco (19 ml) en nitrógeno a 0 °C con hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno; 4,20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora y 15 minutos. Se trató con precaución la mezcla de reacción con una solución acuosa de potasio, sodio y tartrato, y se agitó durante 1 hora. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter (x 2), después se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro. Producto 0,42 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 1,91-1,82 (m, 2H); 1,55-1,45 (m, 2H); 1,46-1,35 (m, 2H); 1,30-1,15 (m, 6H); 0,85 (s, 6H) más un protón intercambiable no observado.

i) (9-(9-Hidroxi-6,6-dimetilnonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se aplicó ditrifluoroacetato de (2-isopropil-tiazol-4-il)-(1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-4-il)-metanona (ejemplo 22, etapa b) (0,40 g) a un cartucho SCX-2 humedecido con metanol, se lavó con metanol y después se eluyó utilizando amoníaco 2N en metanol y se evaporó para obtener la base libre (227 mg). Se trató este material con 9-bromo-4,4-dimetilnonan-1-ol (ejemplo 285, etapa h) (0,11 g) en acetonitrilo (8,8 ml) y después con trietilamina (0,20 ml). Se calentó la mezcla a 60 °C durante 21 horas y después se extrajo el disolvente mediante evaporación. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 75% en ciclohexano con trietilamina al 5% a acetato de etilo al 100% más trietilamina al 5% para dar el compuesto del subtítulo en forma de una goma incolora. Producto 0,295 g.

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO): δ 8,00 (s, 1H); 4,35-4,30 (m, 1H); 3,76-3,45 (m, 6H); 3,37-3,28 (m, 1H); 2,41-2,03 (m, 6H); 1,72-1,58 (m, 2H); 1,57-1,44 (m, 2H); 1,43-1,28 (m, 10H); 1,27-1,05 (m, 9H); 0,81 (s, 6H) más un protón intercambiable no observado.

preincubadas con AMPc biotinilado a cada pocillo y se incuba la placa a temperatura ambiente durante 3 horas en un lugar oscuro. Se midió la señal AlphaScreen™ con un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con las configuraciones recomendadas por el fabricante. Las concentraciones de AMPc se determinan utilizando una curva de calibración determinada en el mismo experimento con concentraciones estándar de AMPc. Se construyen curvas de concentración-respuesta para agonistas y se ingresan los datos en una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar el pCE_{50} (logaritmo negativo de la concentración efectiva media) y la actividad intrínseca. La actividad intrínseca se expresa como una fracción relativa a la actividad máxima determinada para el formoterol en cada experimento.

Ensayo de unión al receptor muscarínico 3

La afinidad (pCI_{50}) de los compuestos que se unen al receptor M_3 se determina por la unión competitiva de [^{3}H]N-metil escopolamina (NMS) a las membranas celulares de CHO-K1 (células de ovario de hámster chino) que expresan el receptor de M_3 acetilcolina muscarínica humana (M_3-ACh) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA).

Las microesferas del SPA se recubren previamente con membranas y después se incuban a razón de 2 mg de microesferas por pocillo con diluciones seriadas de compuestos de la invención, [^{3}H]NMS a 0,1 nM, un cuarto de Kd (constante de disociación determinada experimentalmente) y un tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4 con $MgCl_2$ 5 mM). El ensayo se realiza en un volumen final de 200 µL, en presencia de 1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La unión total de [^{3}H]NMS se determina en ausencia de un compuesto de competencia y la unión no específica de [^{3}H]NMS se determina en presencia de atropina 1 µM. Se incuban las placas durante 16 horas a temperatura ambiente y se leen en un Wallac Microbeta™ utilizando un protocolo normalizado a ^{3}H. Se determina la pCI_{50}, definido como el logaritmo negativo de la concentración molar de compuesto requerida para una reducción del 50% de la unión específica [^{3}H]-NMS.

Los compuestos de la invención se analizaron con los ensayos anteriores y se obtuvieron los siguientes resultados:

Ejemplo número	**pCE50 de B2 (actividad intrínseca)**	**pCI50 de M3**
1	7,2 (0,8)	8,5
2	7,9 (0,8)	9,5
3	8,1 (1,0)	9
4	7,8 (0,9)	8,9
5	7,1 (0,9)	8,6
6	8,4 (0,9)	9,5

7	8,2 (0,8)	9,3
8	7,4 (1,0)	8,4
9	8,3 (0,9)	8,7

Ejemplo número	pCE_{50} de β_2	Actividad intrínseca de β_2	pCI_{50} de M_3
10	6,5	0,9	8,3
11	8,8	0,8	10
12	8	1	9
13	7,4	0,8	10,1
14	8,3	0,9	8,2
15	8,6	0,9	8,9
16	7,8	0,9	8,1
17	7,3	0,5	7,3
18	7,2	1	8,6
19	8,5	0,9	8,8
20	6,7	0,8	7,5
21	6,7	0,5	9
22	8	0,9	9,9
23	7,8	0,9	9,6
24	8,3	1	7,6
25	7,8	0,8	9
26	7,9	0,8	9,2
27	8,9	1	8,6
28	8	1	8,6
29	8,8	1	8,4
30	8,6	0,9	7,8
31	8,3	0,9	7,2
32	8,5	1,1	7,4
33	8,2	1	7,9
34	8,5	1	7,7
35	7,9	1	7,6
36	8,2	1	9,3
37	8,5	0,9	8,5
38	7,7	0,8	8,6
39	7	0,9	9,5

40	7,9	1,1	9,4
41	8,2	1,1	6,9
42	8,1	1	9,2
43	8,3	0,8	7,4
44	8,6	1	8,5
45	8	0,8	8,3
46	7,1	1	8,2
47	7,8	0,9	9,3
48	8,3	0,9	9,1
49	8,1	0,9	7,4
50	8,1	0,9	7,4
51	8,5	0,9	7,8
52	8,3	0,9	8,1
53	8	1	7,9
54	8,2	0,9	6,7
55	8,2	1	7,2
56	8,1	1	8,6
57	8,2	1,1	9,1
58	8	0,9	8,2
59	7,8	1	8,1
60	8,3	1	8,4
61	7,2	0,9	8,3
62	6,6	0,9	6,6
63	8,3	1	<6
64	7,3	0,9	9,7
65	7	0,9	9,2
66	7,8	0,9	9,1
67	7,8	0,9	8,5
68	8,2	0,8	7,6
69	7,8	0,9	7,7
70	8,1	0,8	8,5
71	7,7	0,8	8,3
72	8,1	0,8	8
73	8,1	0,9	8,1
74	7,9	0,9	7,7
75	7,6	0,8	8,7
76	7,5	0,9	8,7
77	7,1	1	8,6
78	7,8	0,9	8
79	8,2	0,9	6,9

80	8,2	0,8	8,3
81	8,1	0,7	8,2
82	8,4	0,9	9,4
83	7,9	0,8	9,3
84	8,3	0,9	9,1
85	8,1	0,8	7,3
86	8,6	0,8	9,8
87	8,5	0,9	9,3
88	7,9	1	8,7
89	8,8	1	7,5
90	6,7	0,9	7,1
91	8,9	0,7	8,7
92	6,1	0,9	6,9
93	8,6	0,8	8,6
94	5,9	0,7	7,9
95	NV*	NV*	8,8
96	NV*	NV*	9,6
97	<5,5	1,5	8,2
98	5,7	0,4	8,9
99	8,1	0,8	8,8
100	8,3	0,9	8,8
101	6,8	1	9,5
102	6,7	0,9	9
103	6,6	1	9
104	7,1	0,9	8,5
105	7,8	0,8	9,9
106	7	0,8	6,7
107	7,4	0,9	8,2
108	6,9	0,9	8,4
109	8,1	0,9	9,7
110	7,2	0,8	7,7
111	7,5	0,8	9,1
112	6,9	0,9	6,3
113	7,7	0,8	7,7
114	7,2	0,9	6,5
115	8,2	0,8	8,1
118	8,2	1	7,7
124	8,4	0,9	7,9
130	7,9	1	7,1
141	8,2	0,9	7,6

149	8,1	0,9	7,6
173	8,6	0,8	8,1
178	8,3	0,8	7,5
190	7,9	0,9	8,7
198	7,9	0,8	8,5
201	7,5	0,9	8,2
202	7,7	0,9	8,1
209	7,6	0,9	8,7
210	7,8	0,8	8,1
213	7,9	0,8	9,1
217	7,4	0,9	9,2
218	7,6	0,9	9,4
219	7,3	0,8	9
220	7,6	0,8	9,2
221	7,5	0,9	8,9
259	6,7	0,9	8,3
264	7,7	1	8,1
265	7,9	1	9,1
266	8,1	0,7	9,5
267	8	0,9	8,8
268	8	1	8,8
269	7,5	1,1	8,2
270	6,6	0,7	7,1
271	8,2	1	30% inhibició n a 1µM
272	8	1	6,1
273	6,4	0,5	7,1
274	7,6	1,0	8,6
275	7,3	1	8,8
276	7,4	1	8,7
277	7,5	0,9	10
278	8,4	1,0	9,4
279	6,5	0,9	8,1
280	8,3	1,2	9,1
281	7,5	0,8	8,8
282	7,3	1	7,7
283	7,1	1,1	8,9
284	7,9	0,9	8,7
285	7,8	1	8,4

NV* = inactiva hasta una concentración máxima de 3,2μM del compuesto de ensayo.

El siguiente proceso experimental se utilizó para medir el porcentaje de efecto de beta-2 a 1μM para los compuestos de los ejemplos 116 a 263.

Producción de AMPc mediada por β2 adrenérgico

Preparación de células

Se cultivan células H292 en una incubadora de matraces de 225 cm2 a 37°C, con CO_2 al 5% en medio RPMI, con SFB (suero fetal bovino) al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM.

Método experimental

Se prepararon los compuestos a partir de una dilución inicial en DMSO hasta obtener soluciones madre 1mM. Luego se realizó una dilución 1 en 10 de la concentración de la solución madre (10μl del compuesto madre +90μl DMSO) para obtener un compuesto 0,1mM.

Se preparó una placa de adición de compuesto mediante la realización de otra dilución 1 en 25 en tampón de ensayo (solución HBSS que contiene HEPES 10mM pH 7.4 y glucosa 5 mM) que contiene dimetilsulfóxido 4%. La concentración final del compuesto en el ensayo es 1μM.

Se extraen células H292 adherentes de los matraces con cultivo de tejidos mediante tratamiento con solución para despegar células Accutase™ durante 15 minutos. Se incuban los matraces durante 15 minutos en una incubadora humidificada a 37°C con CO_2 al 5%. Las células separadas se vuelven a suspender en medio RPMI (con SFB al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM) a una concentración de 0,1 x 10^6 células por ml. Se añaden 10000 células en 100 μl a cada pocillo de una placa de 96 pocillos tratada para cultivo de tejidos y las células se incubaron durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C con CO_2 al 5%. Se extrae el medio de cultivo y las células se lavan dos veces con 100 μl de tampón de ensayo y se sustituyen con 50 μl de tampón de ensayo (solución HBSS que contiene HEPES 10mM, pH 7,4 y glucosa 5 mM). Las células se dejan en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se les añade 25 μl de rolipram (1,2 mM preparado en tampón de ensayo). Las células se incuban con rolipram durante 10 minutos, luego se les añade 25 μl de compuestos de prueba y se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo es de 300 μM y la concentración final del vehículo es de dimetilsulfóxido al 1% (v/v). Se detiene la reacción mediante la extracción de los sobrenadantes, el lavado con 100 μl de tampón de ensayo y la sustitución con 50 μl de tampón de lisis. Se congela la monocapa de células a -80 °C durante 30 minutos (o durante la noche).

Detección de AMPc con AlphaScreen™

Se determina la concentración de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) en el lisado celular utilizando la metodología AlphaScreen™. Se descongela la placa celular congelada durante 20 minutos en un agitador de placas, luego se traspasan 10 μl del lisado celular a una placa de 96

pocillos blanca. Se añaden 40 µl de una mezcla de microesferas de detección AlphaScreen™ (que contenía volúmenes iguales de microesferas donantes (preincubadas con AMPc biotinilado durante 30 minutos en un lugar oscuro) y microesferas receptoras) a cada pocillo y se incuba la placa a temperatura ambiente durante 3 horas en un lugar oscuro. La señal AlphaScreen™ se midió utilizando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con las configuraciones recomendadas por el fabricante. Se calculó la concentración de AMPc producida por pocillo con referencia a la curva estándar de AMPc determinada en el mismo experimento y se expresó en forma de porcentaje de respuesta máxima generada por el formoterol 1E-07M.

Se utilizó el siguiente proceso experimental para determinar el porcentaje de inhibición de M3 a 1µM de los compuestos de los ejemplos 116-263.

Ensayo de unión al receptor muscarínico 3

La actividad (inhibición porcentual de unión específica) de los compuestos con relación al receptor M_3 se determina a través de la unión competitiva de [^{3}H]N-metil escopolamina (NMS) a membranas celulares de CHO-K1 (células de ovario de hámster chino) que expresan el receptor de M_3 acetilcolina muscarínica humana (M_3-ACh) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA). Las microesferas del SPA se recubren previamente con membranas y luego se incuban a 2 mg de microesferas por pocillo con compuestos de la invención 1 µM, [^{3}H]NMS a 0,1 nM, un cuarto de Kd (constante de disociación determinada experimentalmente) y un tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4 con $MgCl_2$ 5 mM). El ensayo se realiza en un volumen final de 200 µL, en presencia de 1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La unión total de [^{3}H]NMS se determina en ausencia de un compuesto de competencia y la unión no específica de [^{3}H]NMS se determina en presencia de atropina 1 µM. Se incuban las placas durante 16 horas a temperatura ambiente y se leen en un Wallac Microbeta™ utilizando un protocolo normalizado a ^{3}H. Se determina la actividad del compuesto a 1 µM, definida como la inhibición porcentual de unión a [^{3}H]-NMS específica.

Ejemplo número	M_3 (% de inhibición a 1µM)	$ß_2$ (% efecto a 1µM)
116	3	111
117	22	101
118	95	101
119	60	100
120	82	101
121	28	85
122	86	82
123	62	97
124	97	100

125	52	97
126	50	98
127	78	97
128	14	112
129	20	90
130	90	109
131	41	95
132	85	92
133	56	110
134	4	116
135	1	106
136	26	111
137	13	112
138	27	92
139	34	101
140	76	109
141	91	105
142	-3	100
143	2	108
144	35	101
145	7	53
146	41	96
147	66	102
148	4	104
149	92	113
150	91	100
151	71	98
152	13	110
153	67	98
154	28	102
155	4	101
156	3	106
157	13	102
158	72	95
159	3	90
160	5	91
161	42	87
162	8	91
163	25	95
164	35	99
165	11	89
166	69	95
167	8	100
168	29	95
169	-2	92
170	42	102
171	11	86
172	19	98
173	99	93
174	41	89

175	3	94
176	16	87
177	1	78
178	89	94
179	66	95
180	51	92
181	10	86
182	16	88
183	97	91
184	96	89
185	95	81
186	95	86
187	84	92
188	96	93
189	96	93
190	99	77
191	94	82
192	96	88
193	99	91
194	85	92
195	88	86
196	95	89
197	97	78
198	99	82
199	91	91
200	70	92
201	98	105
202	99	98
203	94	99
204	97	101
205	91	85
206	95	95
207	94	101
208	88	98
209	99	84
210	95	92
211	68	91
212	88	93
213	99	87
214	91	82
215	94	89
216	90	88
217	100	103
218	100	95
219	99	92
220	100	109
221	99	93
222	91	87
223	56	87
224	70	89

225	60	74
226	53	76
227	48	80
228	22	67
229	67	83
230	31	70
231	91	53
232	56	83
233	51	82
234	80	78
235	29	97
236	30	73
237	46	62
238	57	73
239	90	76
240	34	92
241	11	85
242	83	43
243	78	84
244	48	60
245	51	76
246	38	72
247	60	75
248	44	70
249	31	76
250	91	77
251	51	68
252	10	88
253	35	73
254	92	71
255	32	66
256	38	76
257	36	56
258	96	55
259	99	68
260	93	56
261	90	70
262	82	69
263	37	74

Descripción de las Figuras

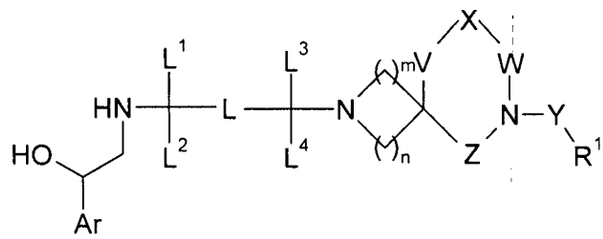
Figura 1: patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal del ácido di(1S)-(+)-10-canforsulfónico, modificación A – Ejemplo 47B.

Figura 2: patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de fumarato, modificación A – Ejemplo 47C.

Figura 3: patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de fumarato, modificación B – Ejemplo 47D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

donde Ar representa un grupo de unión β-adrenoceptor;

L representa un enlazador que comprende una cadena de hidrocarbilos lineal o ramificada de hasta 15 átomos de carbono;

donde hasta tres de los átomos de carbono en la cadena están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6}, y donde alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6};

donde pueden reemplazarse hasta cinco átomos de carbono de la cadena con grupos independientemente seleccionados de O, NR^{45}, S, S(O), $S(O)_2$, C(O)O, OC(O), $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$, $NR^{50}C(O)NR^{51}$, $NR^{52}S(O)_2NR^{53}$, $OC(O)NR^{54}$, $NR^{55}C(O)O$, siempre que cualquiera de dichos grupos en la cadena se separen con al menos 2 átomos de carbono; y

donde hasta seis átomos de carbono de la cadena pueden formar parte de un anillo mono o bicíclico, alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, anillo que comprende hasta 10 átomos en el anillo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73}, alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6}, y donde alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6};

y la cadena puede comprender hasta tres de dichos anillos cada uno seleccionado independientemente;

donde R^{56}, R^{65} y R^{69} cada uno representa independientemente alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}; y

R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{70}, R^{71}, R^{72} y R^{73} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}; o cualquiera de R^{57} y R^{58}, R^{59} y R^{60}, R^{61} y R^{62} o R^{71} y R^{72}, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede comprender hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6}; y

donde la cadena adicionalmente puede comprender hasta tres enlaces dobles carbono-carbono;

donde la cadena adicionalmente puede comprender hasta tres enlaces triples carbono-carbono;

L^1 y L^2 representan independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6};

L^3 y L^4 representan independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6}, donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6};

además L^1 y/o L^3 pueden estar enlazados a los átomos de carbono de la cadena de hidrocarbilos en el enlazador L para formar anillos alifáticos de hasta 6 átomos en el anillo, donde cada anillo puede comprender hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R^1 representa un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC_{1-7} o cicloalquiloC_{3-8} (en cada uno de los cuales el alquiloC_{1-7} y cicloalquiloC_{3-8} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta seis sustituyentes independientemente seleccionados de

halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, cada uno de los anillos fenilo, de los anillos heteroalifáticos de 4 a 8 miembros, de los anillos alifáticos de 3 a 8 miembros o los anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} donde el alquiloC_{1-6} y el cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, ciano, nitro, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$;

o R^1 representa un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta10 átomos y que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, alquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-6} donde el alquiloC_{1-6} y cicloalquiloC_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC_{1-6}, NH_2, NH(alquiloC_{1-6}) y N(alquiloC_{1-6})$_2$;

o R^1 además representa una cadena de alquiloC_{1-6} donde pueden reemplazarse uno o dos de los átomos de carbono con O, S o N y

donde R^1 puede sustituirse con hasta tres cadenas de alquiloC_{1-3} y dos de esas cadenas pueden unirse para formar una cadena de cicloalquiloC_{3-8} donde las cadenas de alquiloC_{1-3} y cicloalquiloC_{3-8} pueden estar opcionalmente sustituidos hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, y

donde la cadena de alquiloC_{1-6} además está opcionalmente sustituida con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}, un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, y donde cada anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22}, alquiloC_{1-7} o

cicloalquiloC$_{3-7}$ (en cada uno de los cuales el alquiloC$_{1-7}$ y cicloalquiloC$_{3-7}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta seis sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)$_{0-2}$R^5, NR^{6}R^7, S(O)$_2$NR^{8}R^9, C(O)NR^{10}R^{11}, C(O)OR^{12}, NR^{13}S(O)$_2$R^{14}, NR^{15}C(O)R^{16}, NR^{17}C(O)OR^{18}, NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}, OR^{22}), un anillo fenilo, un anillo heteroalifático de 4 a 8 miembros, un anillo alifático de 3 a 8 miembros, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, cada uno de los anillos fenilo, anillos heteroalifáticos de 4 a 8 miembros, anillos alifáticos de 3 a 8 miembros o anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, S(O)$_{0-2}$R^5, S(O)$_2$NR^{8}R^9, C(O)NR^{10}R^{11}, C(O)OR^{12}, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde alquiloC$_{1-6}$ y cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH$_2$, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

o la cadena de alquiloC$_{1-6}$ puede sustituirse con un anillo alifático fusionado, heteroalifático fusionado, aromático fusionado o heteroarilo fusionado de hasta 10 átomos y que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo pueden estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)$_{0-2}$R^5, NR^{6}R^7, S(O)$_2$NR^{8}R^9, C(O)NR^{10}R^{11}, C(O)OR^{12}, NR^{13}S(O)$_2$R^{14}, NR^{15}C(O)R^{16}, NR^{17}C(O)OR^{18}, NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}, OR^{22}, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH$_2$, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$;

R^5, R^{14} y R^{18} representan independientemente alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ y el cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH$_2$, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$; y

R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21} y R^{22} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC$_{1-6}$, NH$_2$, NH(alquiloC$_{1-6}$) y N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$; o cualquiera de R^6 y R^7, R^8 y R^9, R^{10} y R^{11}, o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están conectados, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{1-6}$ y alcoxiC$_{1-6}$, donde el alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{1-6}$ o alcoxiC$_{1-6}$ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o

más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC_{1-6}, NH_2, $NH(alquiloC_{1-6})$ y $N(alquiloC_{1-6})_2$;

X representa O, S, $S(O)_o$ o $CR^{25}R^{26}$;

m = 0, 1, 2 ó 3;

n = 1, 2, 3 ó 4; siempre que m + n sea mayor de o igual a 2;

o = 1, 2;

W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ o $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$;

V y Z representan independientemente un enlace, $CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$, siempre que cuando X representa O, S, o $S(O)_o$ entonces m, V y Z son tales que todos los heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, cuando V es un enlace entonces m no es 0, Z no es un enlace);

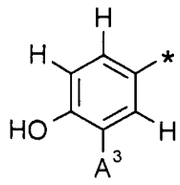
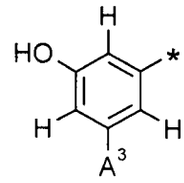
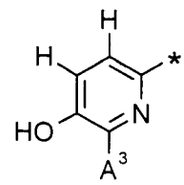
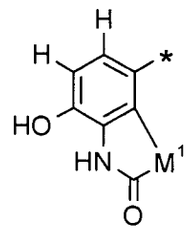
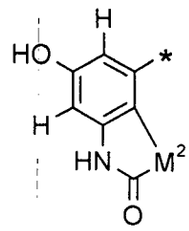
Y representa CO, $CONR^{43}$, SO_2 o SO_2NR^{44};

R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38} R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor o $alquiloC_{1-6}$ o $cicloalquiloC_{3-6}$; y cuando no representan hidrógeno o flúor, R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, R^{31} y R^{32}, R^{33} y R^{34}, R^{35} y R^{36}, R^{37} y R^{38}, R^{39} y R^{40} o R^{41} y R^{42} junto con el átomo de carbono al que ambos están conectados, pueden formar adicionalmente un anillo alifático de 3 a 6 miembros;

R^{43} y R^{44} cada uno representa independientemente hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$ o $cicloalquiloC_{3-6}$

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se reivindica en la reivindicación 1 y donde Ar se selecciona de cualquiera de

donde

M^1 es S, C(O), NH, CH_2, CH_2CH_2, CH=CH, CH_2O o OCH_2;

M^2 es S, C(O), NH, CH_2, CH_2CH_2, CH=CH, CH_2O o OCH_2;
A^3 también puede ser CH_2OH, NHCHO, $NHS(O)_2NA^{15}A^{16}$ o $NHSO_2A^{17}$;
A^{15} o A^{16} son, independientemente, hidrógeno o alquiloC_{1-6};
A^{17} es alquiloC_{1-6}.

3. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable según se reivindica en la reivindicación 1 y donde L representa un enlazador que comprende una cadena de hidrocarbilos de hasta 10 átomos de carbono.

4. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable según se reivindica en la reivindicación 1 y donde W representa $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ o $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$,

V y Z representan independientemente un enlace, $CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$, siempre que cuando X representa O, S, o $S(O)_o$ entonces m, V y Z son tales que todos los heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono;
m = 0, 1, 2 ó 3 y o = 1 ó 2; y

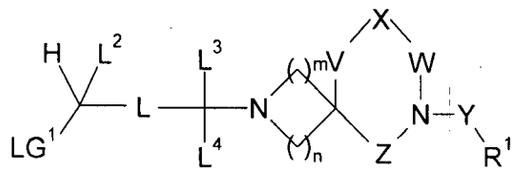
R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38} R^{39}, R^{40}, R^{41} y R^{42} cada uno representa independientemente hidrógeno, metilo o flúor.

5. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable según se reivindica en la reivindicación 1 y donde Y representa CO, $CONR^{43}$, SO_2, o SO_2NR^{44}; y R^{43} y R^{44} cada uno representa independientemente hidrógeno o metilo.

6. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable según se reivindica en la reivindicación 1 y donde R^1 representa alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heteroarilo o fusionado aromático de hasta 10 átomos que tiene hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en cada uno de los cuales el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes según se indica para R^1 en la reivindicación 1.

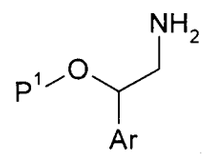
7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se reivindica en la reivindicación 1 que comprende:

(a) cuando L^1 representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), o una sal de este,



(II)

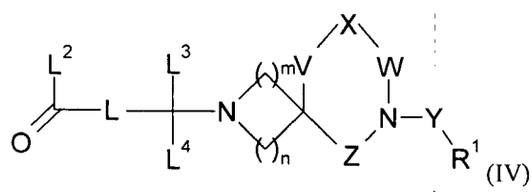
donde LG^1 representa un grupo saliente y L, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), o una sal de este,



(III)

donde Ar es como se define en fórmula (I) y P^1 es hidrógeno o un grupo protector en presencia de una base, seguido de eliminación del grupo protector; o

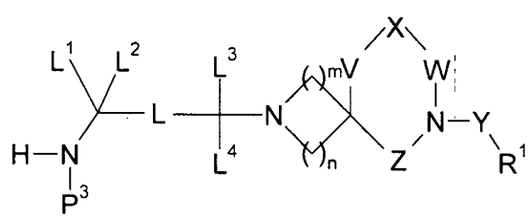
(b) cuando L^1 representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), o una sal de este,



(IV)

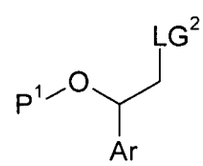
donde L, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una sal de este en presencia de un agente reductor; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), o una sal de este,



(V)

donde L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I), P^3 representa hidrógeno o un grupo activador con un compuesto de fórmula (VI) o una sal de este,



(VI)

donde Ar es como se define en fórmula (I), LG^2 representa un grupo saliente y P^1 es como se define en fórmula (III) en presencia de una base, seguido de la eliminación de los grupos protectores; o

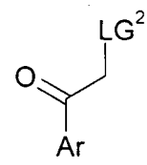
con un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales adecuadas,



(VII)

donde Ar es como se define en fórmula (I) en presencia de una base, seguido de la eliminación de los grupos protectores; o

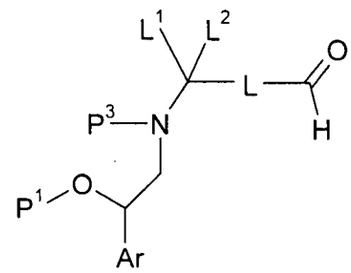
con un compuesto de fórmula (VIII), o una de sus sales adecuadas,



(VIII)

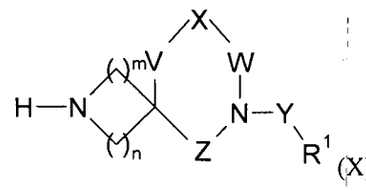
donde Ar es como se define en fórmula (I), LG^2 representa un grupo saliente, en presencia de una base, seguido de la reducción de la cetona, seguido de la eliminación de los grupos protectores; o

(d) cuando L^3 y L^4 cada uno representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX), o una de sus sales adecuadas,



(IX)

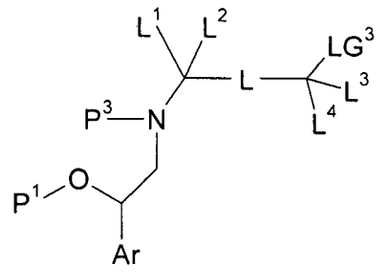
donde Ar, L, L^1 y L^2 son como se define en fórmula (I), P^1 es como se define en fórmula (III), P^3 representa un grupo protector con un compuesto de fórmula (X), o una sal de este,



(X)

donde R^1, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I), en presencia de un agente reductor, seguido de la eliminación de los grupos protectores; o

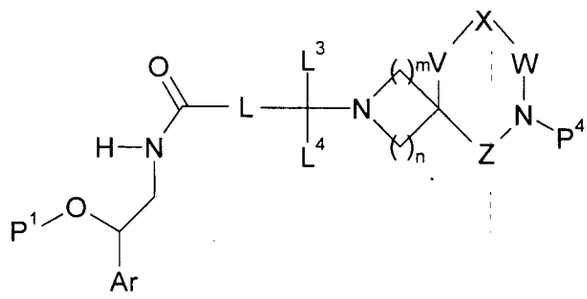
(e) cuando uno o ambos de L^3 y L^4 representan hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI), o una sal de este,



(XI)

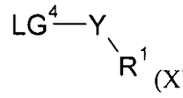
donde Ar, L, L^1 y L^2 son como se define en fórmula (I), P^1 es como se define en fórmula (III), P^3 representa un grupo protector, LG^3 representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (X) o una sal de este, en presencia de una base, seguido de la eliminación de los grupos protectores; o

(f) cuando L^1 y L^2 cada uno representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), o una sal de este,



(XII)

donde Ar, L, L^3, L^4, m, n, V, W, X, Y y Z son como se define en fórmula (I) y P^1 es como se define en fórmula (III) y P^4 es un grupo protector de nitrógeno, con un agente reductor, seguido de la eliminación del grupo protector y la reacción con un compuesto de fórmula (XIII), o una sal de este,



(XIII)

donde R^1 y Y son como se define en fórmula (I) y LG^4 representa hidroxilo o un grupo saliente, o una sal de este, seguido de la eliminación de los grupos protectores y

opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e) o (f), se llevan a cabo uno o más de los siguientes:

convertir el compuesto obtenido en otro compuesto de la invención

formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 8, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1 para uso en terapia.

11. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección respiratoria.

12. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1, y un segundo ingrediente activo seleccionado de:

un inhibidor de PDE4;

un modulador de la función del receptor de quimioquina;

un inhibidor de la función de la p38 quinasa;

un glucocorticoide; y

un antagonista del receptor de glucocorticoides no esteroideo.

13. Un método para tratar o reducir el riesgo de una enfermedad o afección inflamatoria que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se reivindica en la reivindicación 1.

Figura 1

Patrón de XRPD de la sal del ácido di(1S)-(+)-10-canforsulfónico, modificación A – Ejemplo 47B

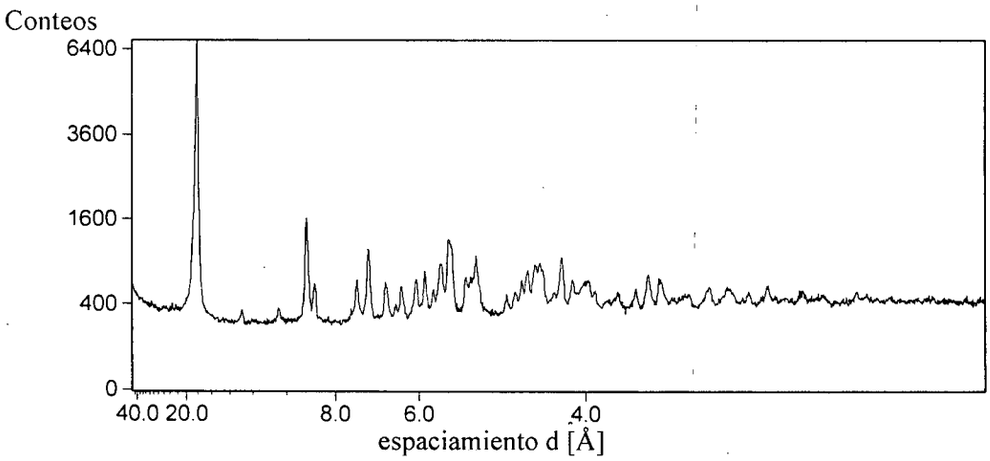


Figura 2

Patrón de XRPD de la sal fumarato, modificación A – Ejemplo 47C

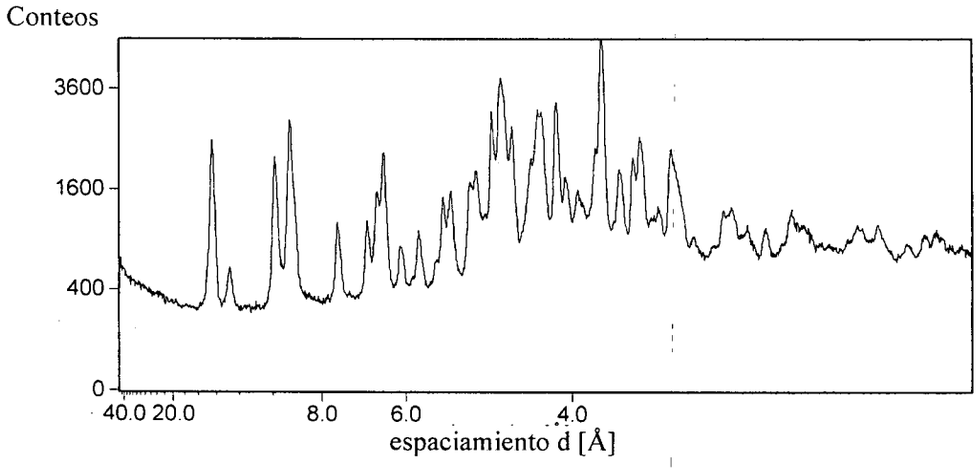
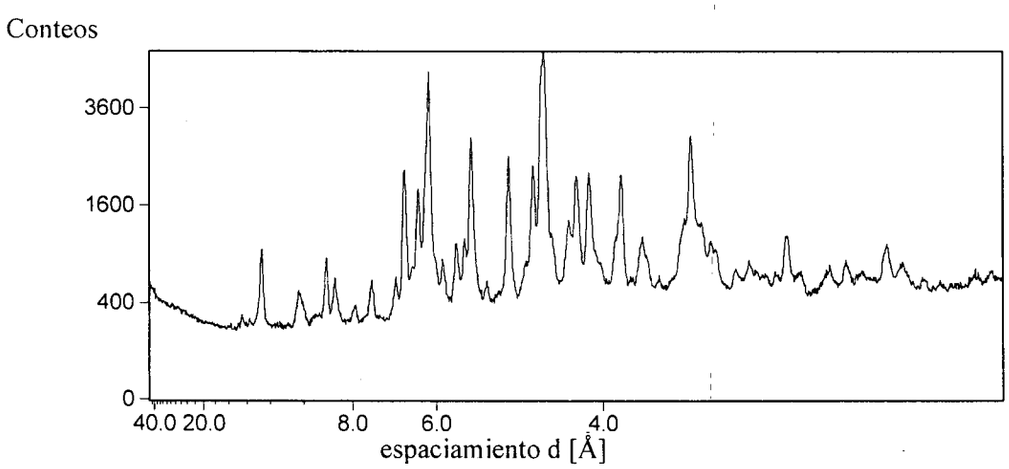


Figura 3

Patrón de XRPD de la sal fumarato, modificación B – Ejemplo 47D



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-095344- -00000-0000

Fecha: 2010-08-04 17:25:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 554

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 30 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- 553 ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 93 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 095344
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/000298
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 13096

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad PLUMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

2. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continua en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 OCT. 2010
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 095344
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/000298
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13097

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 OCT. 2010
adpa11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5 , 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 50 No. 26-55 int. 2 Tel: 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia