

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063882-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:47:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CG.
INVENTARI

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

11-63882

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVAS LACTAMAS COMO INHIBIDORES DE BETA SECRETASA

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Mayo de 2011

P2011/000103

93-06-2011

W. C. ~

OLARTEMOURF

OLARTE MOURE & A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063882-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:47:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000103

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 East 42nd Street, New York,
New York 10017

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/055043

Fecha

Noviembre 12, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/058333

Fecha

Mayo 27, 2010

6

Título (54) NUEVAS LACTAMAS COMO INHIBIDORES DE BETA SECRETASA.

Clasificación Internacional (51) C07D 471/10; A61K 31/435; A61P 25/08.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 23, 2008

(31) Número de Solicitud

61/117.225

9

Comprobante de pago No.

11-

Fecha

Mayo de 2011

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 09-081.255.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.G

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2009/055043

Michael Aaron, BRODNEY

Pfizer Global Research and Development,

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos.

Nacionalidad: Estadounidense

Ivan Viktorovich, EFREMOV

Pfizer Global Research and Development,

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos.

Nacionalidad: Estadounidense

Christopher John, HELAL

Pfizer Global Research and Development,

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos.

Nacionalidad: Estadounidense

Brian Thomas, O'NEILL

Pfizer Global Research and Development,

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos.

Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0048921

Bogotá D.C., Mayo 20 de 2011 - 16:30:31

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444403245	20/05/2011	4.568.000.00

*** Conceptos Pagados ***

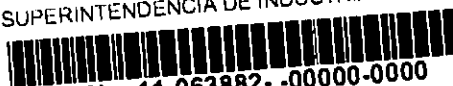
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr LINDITARIO	Vr CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063882-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:47:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 20 de 2011 - 16:30:32

5

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejerce
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

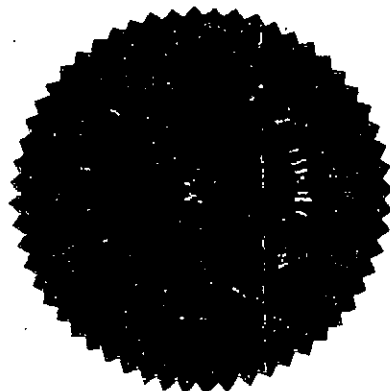
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City, Country/Ciudad, País: New York, USA



6

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO, 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in

New York, USA

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc., having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

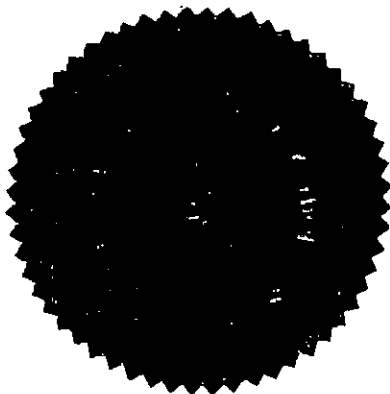
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th*

Day Of *July*

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



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 **K Greenwood**
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
6. Certified/Attesté
the/le 17 July 2003
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 **G210434**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **R. Bawden**



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.

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)

The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/IB2009/055043. (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: USSN 61/117,225, filed 23 November 2008 (23.11.2008)

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: HELAL, Christopher John

Residence: US

Mailing Address: Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Road
Groton, Connecticut, 06340, UNITED STATES OF AMERICA

Citizenship: UNITED STATES OF AMERICA

Inventor's Signature: Christopher Helal

Date: NOV 19 2009

(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: O'NEILL, Brian Thomas

Residence: US

Mailing Address: Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Road
Groton, Connecticut, 06340, UNITED STATES OF AMERICA

Citizenship: UNITED STATES OF AMERICA

Inventor's Signature: Brian Thomas O'Neill

Date: NOV 19 2009

(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)

The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/IB2009/055043. (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: .. USSN 61/117,225, filed 23 November 2008 (23.11.2008)

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: .. BRODNEY, Michael Aaron

Residence: .. US ..
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Road
Groton, Connecticut, 06340, UNITED STATES OF AMERICA

Citizenship: .. UNITED STATES OF AMERICA

Inventor's Signature: .. Michael Aaron Brodney .. Date: .. NOV. 19. 2009 ..
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .. EFREMOV, Ivan Viktorovich

Residence: .. US ..
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Road
Groton, Connecticut, 06340, UNITED STATES OF AMERICA

Citizenship: .. UNITED STATES OF AMERICA

Inventor's Signature: .. Ivan Viktorovich Efremov .. Date: .. NOV. 19. 2009 ..
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

9

VIII-1-1	Declaration: Identity of the Inventor Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	in relation to this international application
	Name (LAST, First) Address	BRODNEY, Michael Aaron of Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road Groton, Connecticut 06340 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	EFREMOV, Ivan Viktorovich of Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road Groton, Connecticut 06340 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	HELAL, Christopher John of Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road Groton, Connecticut 06340 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	O'NEILL, Brian Thomas of Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road Groton, Connecticut 06340 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 2.12: see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to this international application

PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from BRODNEY, Michael Aaron, dated 11 November 2009

an assignment from EFREMOV, Ivan Viktorovich, dated 11 November 2009

an assignment from HELAL, Christopher John, dated 11 November 2009

an assignment from O'NEILL, Brian Thomas, dated 11 November 2009

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

In relation to this international application

PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from BRODNEY, Michael Aaron, dated 11 November 2009

an assignment from EFREMOV, Ivan Viktorovich, dated 11 November 2009

an assignment from HELAL, Christopher John, dated 11 November 2009

an assignment from O'NEILL, Brian Thomas, dated 11 November 2009

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 May 2010 (27.05.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/058333 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/10 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US). O'NEILL, Brian Thomas [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2009/055043

(74) Agents: KLEIMAN, Gabriel L., et al.; 235 East 42 Street, New York, New York 10017 (US).

(22) International Filing Date:
12 November 2009 (12.11.2009)

(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, CL, 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, PE, 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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/117,225 23 November 2008 (23.11.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

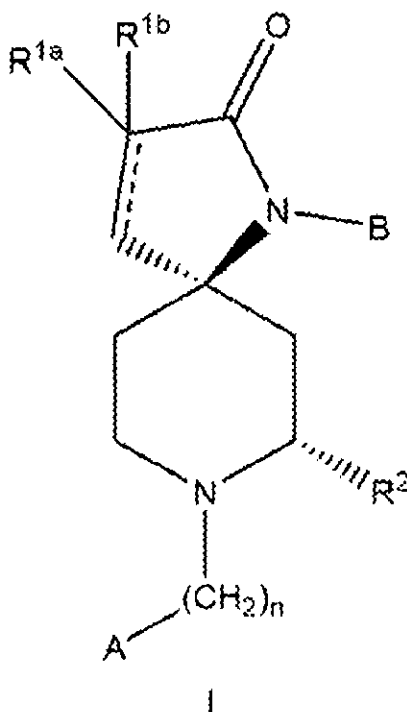
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRODNEY, Michael Aaron [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US). EFREMOV, Ivan Viktorovich [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US). HELAL, Christopher John [US/US]; Pfizer Global Research and

(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, SM,

[Continued on next page]

(54) Title: LACTAMS AS BETA SECRETASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds are disclosed, wherein the compounds have the structure of Formula (I) as defined in the specification. Corresponding pharmaceutical compositions, methods of treatment methods of synthesis, and intermediates are also disclosed.

LACTAMS AS BETA SECRETASE INHIBITORS

Field of the Invention

The present invention relates to the treatment of Alzheimer's disease and other neurodegenerative and/or neurological disorders in mammals, including humans. This invention also relates to inhibiting, in mammals, including humans, the production of A-beta peptides that can contribute to the formation of neurological deposits of amyloid protein. More particularly, this invention relates to spiro-piperidine compounds useful for the treatment of neurodegenerative and/or neurological disorders, such as Alzheimer's disease and Down's Syndrome, related to A-beta peptide production.

Background of the Invention

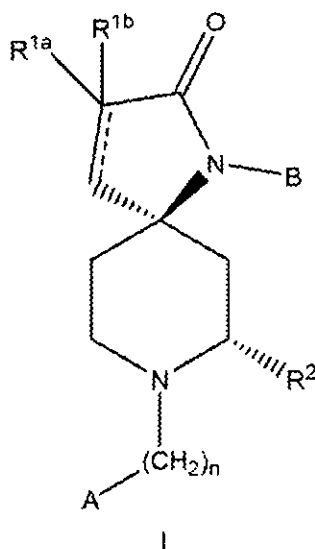
Dementia results from a wide variety of distinctive pathological processes. The most common pathological processes causing dementia are Alzheimer's disease (AD), cerebral amyloid angiopathy (CM) and prion-mediated diseases (see, e.g., Haan *et al.*, Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner *et al.*, J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28). AD affects nearly half of all people past the age of 85, the most rapidly growing portion of the United States population. As such, the number of AD patients in the United States is expected to increase from about 4 million to about 14 million by the middle of the next century. At present there are no effective treatments for halting, preventing, or reversing the progression of Alzheimer's disease. Therefore, there is an urgent need for pharmaceutical agents capable of slowing the progression of Alzheimer's disease and/or preventing it in the first place.

Several programs have been advanced by research groups to ameliorate the pathological processes causing dementia, AD, CM and prion-mediated diseases. Beta-secretase (BACE) inhibitors are one such strategy and numerous compounds are under evaluation by pharmaceutical groups. The present invention relates to a group of brain-penetrable BACE inhibitors and as such would be expected to be BACE inhibitors and modulators for the treatment of AD (see Ann. Rep. Med. Chem. 2007, Olsen *et al.*, 42: 27-47).

Summary of the Invention

- 2 -

The invention is directed to a compound, including the pharmaceutically acceptable salts thereof, having the structure of formula I:



- 5 wherein the stereochemistry shown in formula I at the carbon bonded to R^2 and at the spirocyclic carbon is the absolute stereochemistry; B is alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, wherein B is optionally substituted with zero to three R^3 groups;

A is independently aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl wherein said
 10 aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three R^4 ;

when ----- is a single bond, R^{1a} and R^{1b} are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl, $-(CH_2)_l$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_l$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_l$ -aryl, $-(CH_2)_l$ -heteroaryl, $-(CH_2)_l$ -OR⁵, $-(CH_2)_l$ N(R⁷)₂, -NH-(CH₂)_l-cycloalkyl, -NH-(CH₂)_l-heterocycloalkyl, -NH-(CH₂)_l-aryl, -NH-(CH₂)_l-heteroaryl, $-(CH_2)_l$ -COR⁵, $-(CH_2)_l$ -SO₂R⁵, or $-(CH_2)_l$ -CO₂R⁵; wherein said alkyl, alkenyl, $-(CH_2)_l$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_l$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_l$ -aryl, or $-(CH_2)_l$ -heteroaryl R^{1a} or R^{1b} substituent is optionally substituted with one to three hydroxyl, aryl, heteroaryl, halogen, alkyl, cycloalkyl, -SO₂R⁷, -NR⁷COR⁷, -CON(R⁷)₂, -COOR⁷, -C(O)R⁷, -CN, or -N(R⁷)₂ wherein said aryl, alkyl, cycloalkyl and heteroaryl substituent is optionally substituted with one to three
 20 halogen, alkyl, hydroxyl, or -O-alkyl; or R^{1a} and R^{1b} together with the carbon they are bonded to form a cycloalkylene moiety or a heterocycloalkylene moiety, wherein said

cycloalkylene or heterocycloalkylene moiety is optionally substituted with one to three hydroxyl, aryl, heteroaryl, halogen, alkyl, cycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{COR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CN}$, or $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, wherein said aryl, alkyl, cycloalkyl and heteroaryl substituent is optionally substituted with one to three halogen, alkyl, hydroxyl, or $-\text{O}$ -alkyl;

when ----- is a double bond, R^{1b} is absent and R^{1a} is hydrogen, alkyl, alkenyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-OR}^5$, $-(\text{CH}_2)_l\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-SO}_2\text{R}^5$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-CO}_2\text{R}^5$, wherein said alkyl, alkenyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ R^{1a} substituent is optionally substituted with one to three hydroxyl, aryl, heteroaryl, halogen, alkyl, cycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{COR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CN}$, or $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, wherein said aryl, alkyl, cycloalkyl and heteroaryl substituent is optionally substituted with one to three halogen, alkyl, hydroxyl, or $-\text{O}$ -alkyl;

R^2 is alkyl, cycloalkyl, or alkenyl wherein said alkyl, cycloalkyl, or alkenyl is optionally substituted with one to three halogen, hydroxyl, or cyano;

each R^3 is independently halogen, alkyl, cyano, hydroxyl, $-\text{O}$ -alkyl, $-\text{O}$ -cycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ wherein said R^3 alkyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ is optionally substituted with one to three R^4 ;

each R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-\text{SO}_2\text{NHR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-N}(\text{R}^7)_2$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-OR}^5$; wherein each R^1 alkyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, $-\text{CF}_3$ or $-\text{OR}^5$;

each R^5 is independently hydrogen, alkyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$; wherein said $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ is optionally substituted with one to three R^6 ;

each R^6 is independently alkyl, hydroxyl, alkoxy, halogen, cyano, $-(CH_2)_tN(R^7)_2$, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl, or when two R^7 substituents are attached to the same nitrogen atom they may be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocycloalkylene moiety; and wherein said alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl are optionally substituted with one to three alkyl, halogen, cyano, hydroxyl, or $-OR^4$;

10 n is an integer selected from 1, 2 and 3; and

each t is an integer independently selected from 0, 1, 2 and 3; or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another embodiment of the invention, $n = 1$.

In a further embodiment of the invention $-----$ is a single bond, and R^{1a} and R^{1b} are each independently hydrogen or alkyl. In one example of this embodiment, R^{1a} and R^{1b} together with the carbon they are bonded to form a cycloalkylene moiety or a heterocycloalkylene moiety. In another example of this embodiment, R^{1a} and R^{1b} together with the carbon they are bonded to form a cycloalkylene moiety or a heterocycloalkylene moiety. In another example of this embodiment, R^{1a} and R^{1b} are each hydrogen.

In another embodiment of the invention $=====$ is a double bond, and R^{1b} is absent.

In another embodiment of the invention, A is aryl.

In another embodiment of the invention, A is cycloalkyl.

25 In another embodiment of the invention, A is heteroaryl.

In another embodiment of the invention, A is heterocycloalkyl.

In another embodiment of the invention, A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, and A is optionally substituted with one R^4 substituent. In one example of this embodiment, R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, $-(CH_2)_t$ -heteroaryl, $-(CH_2)_t$ - $N(R^7)_2$, or $-(CH_2)_t$ - OR^5 wherein each R^4 alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl,

-(CH₂)_t-aryl, or -(CH₂)_t-heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, -CF₃, or -OR⁵. In one example of this embodiment, A is aryl or heteroaryl, and R⁴ is independently alkyl, halogen, cyano, -SO₂NHR⁷, -CON(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)COR⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -COR⁷, -SO₂R⁷, -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, -(CH₂)_t-heteroaryl, -(CH₂)_t-N(R⁷)₂, or -(CH₂)_t-OR⁵ wherein each R⁴ alkyl, -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, or -(CH₂)_t-heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, -CF₃, or -OR⁵. In another example of this embodiment, R⁴ is halogen, alkyl, -OR⁵, cyano, trifluoroalkyl, -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, or -(CH₂)_t-heteroaryl, wherein each R⁴ -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, or -(CH₂)_t-heteroaryl, is optionally independently substituted by one to three -OR⁵, alkyl, cyano, or halogen. In an example of this embodiment, A is aryl and R⁴ is -OR⁵, wherein R⁵ is independently -(CH₂)_t-cycloalkyl or -(CH₂)_t-heteroaryl wherein t is zero and said cycloalkyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three R⁶. In another example of this embodiment, A is aryl and R⁴ is -(CH₂)_t-aryl wherein t is zero and the aryl is optionally substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or -OR⁵. In another example of this embodiment, A is aryl and R⁴ is -(CH₂)_t-heteroaryl wherein t is zero and the heteroaryl is optionally substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or -OR⁵. In another example of this embodiment, A is heteroaryl and R⁴ is -OR⁵, wherein R⁵ is independently -(CH₂)_t-cycloalkyl or -(CH₂)_t-heteroaryl wherein t is zero and said cycloalkyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three R⁶. In another example of this embodiment, A is heteroaryl and R⁴ is -(CH₂)_t-aryl wherein t is zero and the aryl is optionally substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or -OR⁵. In another example of this embodiment, A is heteroaryl and R⁴ is -(CH₂)_t-heteroaryl wherein t is zero and the heteroaryl is optionally substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or -OR⁵.

In another embodiment of the invention A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, and A is optionally substituted with two R⁴ substituents. In one example of this embodiment, each R⁴ is independently alkyl, halogen, cyano, -SO₂NHR⁷, -CON(R⁷)₂, -N(R⁷)COR⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -COR⁷, -SO₂R⁷, -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, -(CH₂)_t-heteroaryl, -(CH₂)_t-

$N(R^7)_2$, or $-(CH_2)_t-OR^5$ wherein each R^4 alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$. In another example of this embodiment, each R^4 is alkyl optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$. In another example of this embodiment, A is aryl or heteroaryl, and each R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, $-(CH_2)_t$ -heteroaryl, $-(CH_2)_t-N(R^7)_2$, or $-(CH_2)_t-OR^5$ wherein each R^4 alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$. In an example of this embodiment, each R^4 is alkyl optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$. In another example of this embodiment, each R^4 is independently alkyl, halogen, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl, wherein each R^4 $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$. In one example of this embodiment, A is aryl and at least one R^4 is $-(CH_2)_t$ -aryl wherein t is zero and the aryl is optionally substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$. In another example of this embodiment, A is aryl and each R^4 is $-OR^5$. In another example of this embodiment, A is heteroaryl and at least one R^4 is $-(CH_2)_t$ -aryl wherein t is zero and the heteroaryl is optionally substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$. In another example of this embodiment, A is heteroaryl and each R^4 is $-OR^5$.

In another embodiment of the invention, A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, and A is optionally substituted with three R^4 substituents. In one example of this embodiment, each R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, $-(CH_2)_t$ -heteroaryl, $-(CH_2)_t-N(R^7)_2$, or $-(CH_2)_t-OR^5$ wherein each R^4 alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl is optionally independently substituted by cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$. In one example of this embodiment, A is aryl or heteroaryl and each R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-SO_2NHR^7$,

- 7 -

-CON(R⁷)₂, -N(R⁷)COR⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -COR⁷, -SO₂R⁷, -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, -(CH₂)_t-heteroaryl, -(CH₂)_t-N(R⁷)₂, or -(CH₂)_t-OR⁵ wherein each R⁴ alkyl, -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, or -(CH₂)_t-heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or -OR⁵. In another example of this embodiment, each R⁴ is alkyl optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or -OR⁵. In another example of this embodiment, each R⁴ is independently halogen, -OR⁵, cyano, trifluoroalkyl, -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, or -(CH₂)_t-heteroaryl, wherein each R⁴ -(CH₂)_t-cycloalkyl, -(CH₂)_t-heterocycloalkyl, -(CH₂)_t-aryl, or -(CH₂)_t-heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or -OR⁵. In another example of this embodiment, at least one R⁴ is -(CH₂)_t-heterocycloalkyl wherein t is zero and the heterocycloalkyl is pyrrolidinyl, piperidinyl, or morpholinyl, and is optionally independently substituted by cyano, alkyl, halogen, or -OR⁵.

In another embodiment of the invention, B is aryl. Examples of said embodiment include but are not limited to:

(5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1-phenyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one, and

(5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1-phenyl-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one.

In another example of this invention, B is substituted with one to three R³ substituents. Examples of this embodiment include but are not limited to:

N-{4-[(5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-1-yl]-phenyl}-acetamide;

(5R,7S)-1-Biphenyl-2-yl-8-(4-hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one;

(5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one;

3-[(5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-1-yl]-benzonitrile;

(5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-7-methyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one; and

2'-[(5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-1-yl]-biphenyl-4-sulfonic acid dimethylamide.

In one example of this invention, B is substituted with only one R³ substituent and R³ is halogen. Examples of said embodiment include but are not limited to:

5 (5R,7S)-1-(2-Fluoro-phenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one;

(5R,7S)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one;

(5R,7S)-1-(2-Chloro-phenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one; and

10 (5R,7S)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one,

In one example of this invention, B is cycloalkyl. An example of this embodiment includes but is not limited to (5R,7S)-1-Cyclohexyl-8-(4-hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one.

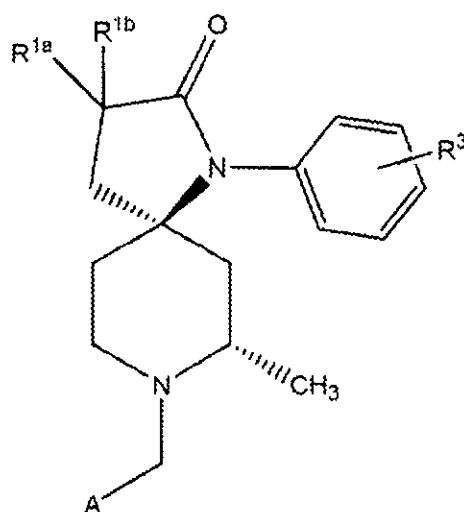
In another example of this invention, B is alkyl. An example of this embodiment includes but is not limited to (5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-1-isopropyl-7-methyl-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one.

In another embodiment of this invention, B is heterocycloalkyl. An example of this embodiment includes but is not limited to (5R,7S)-8-(4-Hydroxy-3-isopropoxy-benzyl)-7-methyl-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,8-diaza-spiro[4.5]decan-2-one.

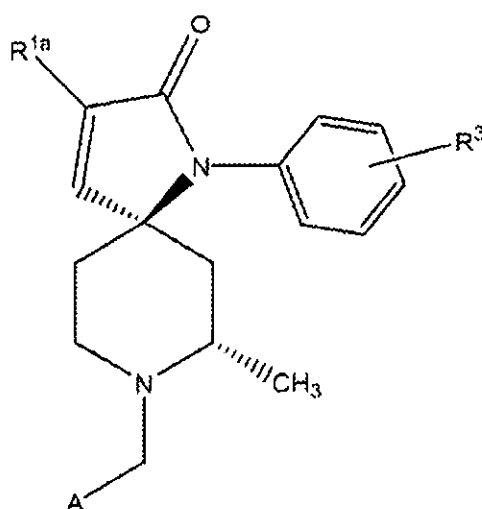
In another embodiment of the invention, R² is alkyl.

In a further embodiment of the invention, the compound, including the pharmaceutically acceptable salts thereof, have the structure, where the substituents are defined above:

- 9 -



In another embodiment of the invention, the compound, including the pharmaceutically acceptable salts thereof, have the structure, where the substituents are defined above:



5

In another embodiment the present invention provides methods of treating neurological and psychiatric disorders comprising: administering to a patient in need thereof an amount of a compound of formula I effective in treating such disorders.

10 Neurological and psychiatric disorders, include but are not limited to: acute neurological and psychiatric disorders such as cerebral deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, hypoglycemic neuronal damage,

dementia, AIDS-induced dementia, vascular dementia, mixed dementias, age-associated memory impairment, Alzheimer's disease, Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis, ocular damage, retinopathy, cognitive disorders, including cognitive disorders associated with schizophrenia and bipolar disorders, 5 idiopathic and drug-induced Parkinson's disease, muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity including tremors, epilepsy, convulsions, migraine, migraine headache, urinary incontinence, substance tolerance, substance withdrawal, withdrawal from opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, and hypnotics, psychosis, mild cognitive 10 impairment, amnesic cognitive impairment, multi-domain cognitive impairment, obesity, schizophrenia, anxiety, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, mood disorders, depression, mania, bipolar disorders, trigeminal neuralgia, hearing loss, tinnitus, macular degeneration of the eye, emesis, brain edema, pain, acute and 15 chronic pain states, severe pain, intractable pain, neuropathic pain, post-traumatic pain, tardive dyskinesia, sleep disorders, narcolepsy, attention deficit/hyperactivity disorder, autism, Asperger's disease, and conduct disorder in a mammal, comprising administering to the mammal an effective amount of compound of formula 1 or pharmaceutically acceptable salt thereof. Accordingly, in one embodiment, the 20 invention provides a method for treating a condition in a mammal, such as a human, selected from the conditions above, comprising administering a compound of formula I to the mammal. The mammal is preferably a mammal in need of such treatment. As examples, the invention provides a method for treating attention deficit/hyperactivity disorder, schizophrenia and Alzheimer's Disease.

25 In another embodiment the present invention provides methods of treating neurological and psychiatric disorders comprising: administering to a patient in need thereof an amount of a compound of formula I effective in treating such disorders. The compound of formula I is optionally used in combination with another active agent. Such an active agent may be, for example, an atypical antipsychotic, a 30 cholinesterase inhibitor, or NMDA receptor antagonist. Such atypical antipsychotics include, but are not limited to, ziprasidone, clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, paliperidone; such NMDA receptor antagonists include but

are not limited to memantine; and such cholinesterase inhibitors include but are not limited to donepezil and galantamine.

The invention is also directed to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I, and a pharmaceutically acceptable carrier. The composition may be, for example, a composition for treating a condition selected from the group consisting of neurological and psychiatric disorders, including but not limited to: acute neurological and psychiatric disorders such as cerebral deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, hypoglycemic neuronal damage, dementia, AIDS-induced dementia, vascular dementia, mixed dementias, age-associated memory impairment, Alzheimer's disease, Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis, ocular damage, retinopathy, cognitive disorders, including cognitive disorders associated with schizophrenia and bipolar disorders, idiopathic and drug-induced Parkinson's disease, muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity including tremors, epilepsy, convulsions, migraine, migraine headache, urinary incontinence, substance tolerance, substance withdrawal, withdrawal from opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, and hypnotics, psychosis, mild cognitive impairment, amnesic cognitive impairment, multi-domain cognitive impairment, obesity, schizophrenia, anxiety, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, mood disorders, depression, mania, bipolar disorders, trigeminal neuralgia, hearing loss, tinnitus, macular degeneration of the eye, emesis, brain edema, pain, acute and chronic pain states, severe pain, intractable pain, neuropathic pain, post-traumatic pain, tardive dyskinesia, sleep disorders, narcolepsy, attention deficit/hyperactivity disorder, autism, Asperger's disease, and conduct disorder in a mammal, comprising administering an effective amount of compound of formula 1 or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. The composition optionally further comprises an atypical antipsychotic, a cholinesterase inhibitor, dimebon, or NMDA receptor antagonist. Such atypical antipsychotics include, but are not limited to, ziprasidone, clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, paliperidone; such NMDA receptor antagonists include but are not

limited to memantine; and such cholinesterase inhibitors include but are not limited to donepezil and galantamine.

Abbreviations and Definitions

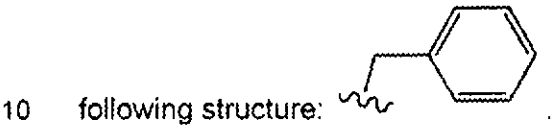
TABLE A – Abbreviations

Ac	Acetyl
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization (in mass spectrometry)
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	Broad
CD ₃ OD	Deuterated methanol
CDCl ₃	Deuterated chloroform
d	Doublet
dba	Dibenzylidene acetone
DCM	Dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dd	Doublet of doublets
DMSO	dimethyl sulphoxide
ES	Electrospray ionization (in mass spectrometry)
Et ₃ N	Triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
g	Gram(s)
h	Hour(s)
HPLC	High performance liquid chromatography
<i>J</i>	Coupling constant (in NMR)
LCMS	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry
LDA	Lithium diisopropylamide
LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry (electrospray or thermospray ionization positive scan)
LRMS (ES ⁻)	Low Resolution Mass Spectrometry (electrospray ionization negative scan)

m	Multiplet (spectral), meters(s), milli
m/z	mass to charge ratio (in mass spectrometry)
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
MS	Mass spectrometry
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ppm	Parts per million (in NMR)
psi	Pounds per square inch
q	Quartet
s	Singlet
t	Triplet
Tf	Trifluoromethanesulfonyl (triflyl)
TFA	trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin layer chromatography
TMHD	2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptanedione
Vol.	Volume
δ	Chemical shift

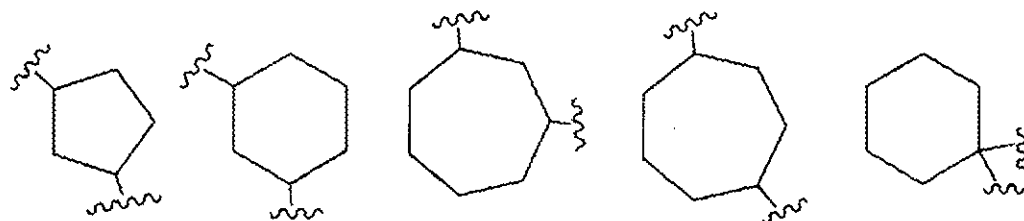
The term "alkyl" refers to a linear or branched-chain saturated hydrocarbyl substituent (i.e., a substituent obtained from a hydrocarbon by removal of a hydrogen) containing from one to twenty carbon atoms; in one embodiment from one to twelve carbon atoms; in another embodiment, from one to ten carbon atoms; in
5 another embodiment, from one to six carbon atoms; and in another embodiment, from one to four carbon atoms. Examples of such substituents include methyl, ethyl, propyl (including n-propyl and isopropyl), butyl (including n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl), pentyl, iso-amyl, hexyl and the like.

The term "benzyl" refers to methyl radical substituted with phenyl, i.e., the



The term "cycloalkyl" refers to a carbocyclic substituent obtained by removing a hydrogen from a saturated carbocyclic molecule and having three to fourteen carbon atoms. In one embodiment, a cycloalkyl substituent has three to ten carbon atoms. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "cycloalkylene moiety" refers to a carbocyclic substituent obtained by removing two hydrogen atoms from a saturated carbocyclic molecule and having three to fourteen carbon atoms. In one embodiment, a cycloalkylene substituent has three to ten carbon atoms. Examples of cycloalkylene include the following:



10

The term "cycloalkyl" also includes substituents that are fused to a C_6 - C_{10} aromatic ring or to a 5-10-membered heteroaromatic ring, wherein a group having such a fused cycloalkyl group as a substituent is bound to a carbon atom of the cycloalkyl group. When such a fused cycloalkyl group is substituted with one or more substituents, the one or more substituents, unless otherwise specified, are each bound to a carbon atom of the cycloalkyl group. The fused C_6 - C_{10} aromatic ring or to a 5-10-membered heteroaromatic ring may be optionally substituted with halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, or =O.

A cycloalkyl may be a single ring, which typically contains from 3 to 6 ring atoms. Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. Alternatively, 2 or 3 rings may be fused together, such as bicyclodecanyl and decalanyl.

The term "aryl" refers to an aromatic substituent containing one ring or two or three fused rings. The aryl substituent may have six to eighteen carbon atoms. As an example, the aryl substituent may have six to fourteen carbon atoms. The term "aryl" may refer to substituents such as phenyl, naphthyl and anthracenyl. The term "aryl" also includes substituents such as phenyl, naphthyl and anthracenyl that are fused to a C_4 - C_{10} carbocyclic ring, such as a C_5 or a C_6 carbocyclic ring, or to a 4- to

10-membered heterocyclic ring, wherein a group having such a fused aryl group as a substituent is bound to an aromatic carbon of the aryl group. When such a fused aryl group is substituted with one more substituents, the one or more substituents, unless otherwise specified, are each bound to an aromatic carbon of the fused aryl group. The fused C₄-C₁₀ carbocyclic or 4- to 10-membered heterocyclic ring may be optionally substituted with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, or =O. Examples of aryl groups include accordingly phenyl, naphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl (also known as "tetralinyl"), indenyl, isoindenyl, indanyl, anthracenyl, phenanthrenyl, benzonaphthenyl (also known as "phenalenyl"), and fluorenyl.

10 In some instances, the number of carbon atoms in a hydrocarbyl substituent (i.e., alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, etc.) is indicated by the prefix "C_x-C_y," wherein x is the minimum and y is the maximum number of carbon atoms in the substituent. Thus, for example, "C₁-C₆-alkyl" refers to an alkyl substituent containing from 1 to 6 carbon atoms. Illustrating further, C₃-C₆-cycloalkyl refers to saturated cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon ring atoms.

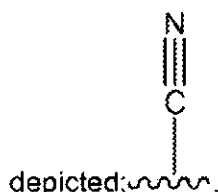
In some instances, the number of atoms in a cyclic substituent containing one or more heteroatoms (i.e., heteroaryl or heterocycloalkyl) is indicated by the prefix "X-Y-membered", wherein wherein x is the minimum and y is the maximum number of atoms forming the cyclic moiety of the substituent. Thus, for example, 5-8-membered heterocycloalkyl refers to a heterocycloalkyl containing from 5 to 8 atoms, including one ore more heteroatoms, in the cyclic moiety of the heterocycloalkyl.

The term "hydrogen" refers to hydrogen substituent, and may be depicted as -H.

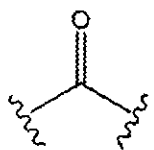
25 The term "hydroxy" or "hydroxyl" refers to -OH. When used in combination with another term(s), the prefix "hydroxy" indicates that the substituent to which the prefix is attached is substituted with one or more hydroxy substituents. Compounds bearing a carbon to which one or more hydroxy substituents include, for example, alcohols, enols and phenol.

30 The term "hydroxyalkyl" refers to an alkyl that is substituted with at least one hydroxy substituent. Examples of hydroxyalkyl include hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl and hydroxybutyl.

The term "cyano" (also referred to as "nitrile") means $-CN$, which also may be



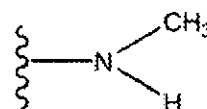
The term "carbonyl" means $-C(O)-$, which also may be depicted as:



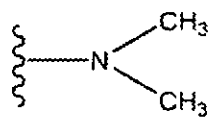
5 The term "amino" refers to $-NH_2$.

The term "alkylamino" refers to an amino group, wherein at least one alkyl chain is bonded to the amino nitrogen in place of a hydrogen atom. Examples of alkylamino substituents include monoalkylamino such as methylamino (exemplified

by the formula $-NH(CH_3)$), which may also be depicted:



10 dialkylamino such as dimethylamino, (exemplified by the formula $-N(CH_3)_2$), which may also be depicted:



The term "halogen" refers to fluorine (which may be depicted as $-F$), chlorine (which may be depicted as $-Cl$), bromine (which may be depicted as $-Br$), or iodine (which may be depicted as $-I$). In one embodiment, the halogen is chlorine. In another embodiment, the halogen is a fluorine.

The prefix "halo" indicates that the substituent to which the prefix is attached is substituted with one or more independently selected halogen substituents. For example, haloalkyl refers to an alkyl that is substituted with at least one halogen substituent. Where more than one hydrogen is replaced with halogens, the halogens may be the identical or different. Examples of haloalkyls include chloromethyl, dichloromethyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, trichloromethyl, 1-bromoethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl,

difluoroethyl, pentafluoroethyl, difluoropropyl, dichloropropyl, and heptafluoropropyl. Illustrating further, "haloalkoxy" refers to an alkoxy that is substituted with at least one halogen substituent. Examples of haloalkoxy substituents include chloromethoxy, 1-bromoethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy (also known as
5 "perfluoromethoxy"), and 2,2,2-trifluoroethoxy. It should be recognized that if a substituent is substituted by more than one halogen substituent, those halogen substituents may be identical or different (unless otherwise stated).

The term "oxo" refers to =O.

The term "oxy" refers to an ether substituent, and may be depicted as -O-.

10 The term "alkoxy" refers to an alkyl linked to an oxygen, which may also be represented as:

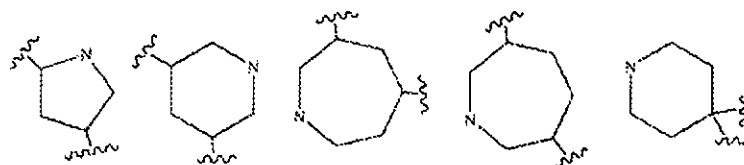
-O-R, wherein the R represents the alkyl group. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, propoxy and butoxy.

The term "heterocycloalkyl" refers to a substituent obtained by removing a
15 hydrogen from a saturated or partially saturated ring structure containing a total of 3 to 14 ring atoms. At least one of the ring atoms is a heteroatom (i.e., oxygen, nitrogen, or sulfur), with the remaining ring atoms being independently selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, and sulfur. A heterocycloalkyl alternatively may comprise 2 or 3 rings fused together, wherein at least one such ring
20 contains a heteroatom as a ring atom (i.e., nitrogen, oxygen, or sulfur). In a group that has a heterocycloalkyl substituent, the ring atom of the heterocycloalkyl substituent that is bound to the group may be the at least one heteroatom, or it may be a ring carbon atom, where the ring carbon atom may be in the same ring as the at least one heteroatom or where the ring carbon atom may be in a different ring from
25 the at least one heteroatom. Similarly, if the heterocycloalkyl substituent is in turn substituted with a group or substituent, the group or substituent may be bound to the at least one heteroatom, or it may be bound to a ring carbon atom, where the ring carbon atom may be in the same ring as the at least one heteroatom or where the ring carbon atom may be in a different ring from the at least one heteroatom.

30 The term "heterocycloalkyl" also includes substituents that are fused to a C₆-C₁₀ aromatic ring or to a 5- to 10-membered heteroaromatic ring, wherein a group having such a fused heterocycloalkyl group as a substituent is bound to a heteroatom

of the heterocycloalkyl group or to a carbon atom of the heterocycloalkyl group. When such a fused heterocycloalkyl group is substituted with one more substituents, the one or more substituents, unless otherwise specified, are each bound to a heteroatom of the heterocycloalkyl group or to a carbon atom of the heterocycloalkyl group. The fused C₆-C₁₀ aromatic ring or 5- to 10-membered heteroaromatic ring may be optionally substituted with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, or =O.

The term "heterocycloalkylene moiety" refers to a substituent obtained by removing two hydrogen atoms from a saturated or partially saturated ring structure containing a total of 3 to 14 ring atoms, where at least one of the ring atoms is a heteroatom. In one embodiment, a heterocycloalkylene substituent has three to ten ring atoms. Examples of heterocycloalkylene include the following:



The term "heteroaryl" refers to an aromatic ring structure containing from 5 to 14 ring atoms in which at least one of the ring atoms is a heteroatom (i.e., oxygen, nitrogen, or sulfur), with the remaining ring atoms being independently selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, and sulfur. A heteroaryl may be a single ring or 2 or 3 fused rings. Examples of heteroaryl substituents include 6-membered ring substituents such as pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, and pyridazinyl; 5-membered ring substituents such as triazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, or 1,3,4-oxadiazolyl and isothiazolyl; 6/5-membered fused ring substituents such as benzothiofuranyl, isobenzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl, and anthranilyl; and 6/6-membered fused rings such as quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, and 1,4-benzoxazinyl. In a group that has a heteroaryl substituent, the ring atom of the heteroaryl substituent that is bound to the group may be the at least one heteroatom, or it may be a ring carbon atom, where the ring carbon atom may be in the same ring as the at least one heteroatom or where the ring carbon atom may be in a different ring from the at least one heteroatom. Similarly, if the heteroaryl

substituent is in turn substituted with a group or substituent, the group or substituent may be bound to the at least one heteroatom, or it may be bound to a ring carbon atom, where the ring carbon atom may be in the same ring as the at least one heteroatom or where the ring carbon atom may be in a different ring from the at least one heteroatom. The term "heteroaryl" also includes pyridyl N-oxides and groups containing a pyridine N-oxide ring.

Examples of single-ring heteroaryls and heterocycloalkyls include furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophenyl (also known as "thiofuranyl"), dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazolynyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, dithiolyl, oxathiolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiaædiazolyl, oxathiazolyl, oxadiazolyl (including oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl (also known as "azoximyl"), 1,2,5-oxadiazolyl (also known as "furazanyl"), or 1,3,4-oxadiazolyl), oxatriazolyl (including 1,2,3,4-oxatriazolyl or 1,2,3,5-oxatriazolyl), dioxazolyl (including 1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, or 1,3,4-dioxazolyl), oxathiazolyl, oxathiolyl, oxathiolanyl, pyranyl (including 1,2-pyranyl or 1,4-pyranyl), dihydropyranyl, pyridinyl (also known as "azinyl"), piperidinyl, diazinyl (including pyridazinyl (also known as "1,2-diazinyl"), pyrimidinyl (also known as "1,3-diazinyl" or "pyrimidyl"), or pyrazinyl (also known as "1,4-diazinyl")), piperazinyl, triazinyl (including s-triazinyl (also known as "1,3,5-triazinyl"), as-triazinyl (also known as "1,2,4-triazinyl"), and v-triazinyl (also known as "1,2,3-triazinyl")), oxazinyl (including 1,2,3-oxazinyl, 1,3,2-oxazinyl, 1,3,6-oxazinyl (also known as "pentoxazolyl"), 1,2,6-oxazinyl, or 1,4-oxazinyl), isoxazinyl (including o-isoxazinyl or p-isoxazinyl), oxazolidinyl, isoxazolidinyl, oxathiazinyl (including 1,2,5-oxathiazinyl or 1,2,6-oxathiazinyl), oxadiazinyl (including 1,4,2-oxadiazinyl or 1,3,5,2-oxadiazinyl), morpholinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, and diazepinyl.

Examples of 2-fused-ring heteroaryls include, indolizinyl, pyrindinyl, pyranopyrrolyl, 4H-quinolizinyl, purinyl, naphthyridinyl, pyridopyridinyl (including pyrido[3,4-b]-pyridinyl, pyrido[3,2-b]-pyridinyl, or pyrido[4,3-b]-pyridinyl), and pteridinyl, indolyl, isoindolyl, indoleninyl, isoindazolyl, benzazinyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzodiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,

benzoxazolyl, indoxaziny, anthranily, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzoxadiazolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, isobenzothienyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxaziny, benzisoxaziny, and tetrahydroisoquinoliny.

- 5 Examples of 3-fused-ring heteroaryls or heterocycloalkyls include 5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoline, 4,5-dihydroimidazo[4,5,1-hi]indole, 4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepine, and dibenzofuranyl.

Other examples of fused-ring heteroaryls include benzo-fused heteroaryls such as indolyl, isoindolyl (also known as "isobenzazolyl" or "pseudoisoindolyl"), indoleniny (also known as "pseudoindolyl"), isoindazolyl (also known as "benzpyrazolyl"), benzaziny (including quinoliny (also known as "1-benzaziny") or isoquinoliny (also known as "2-benzaziny")), phthalaziny, quinoxaliny, quinazoliny, benzodiaziny (including cinnoliny (also known as "1,2-benzodiaziny") or quinazoliny (also known as "1,3-benzodiaziny")), benzopyranyl (including "chromanyl" or "isochromanyl"), benzothiopyranyl (also known as "thiochromanyl"), benzoxazolyl, indoxaziny (also known as "benzisoxazolyl"), anthranily, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzoxadiazolyl, benzofuranyl (also known as "coumarony"), isobenzofuranyl, benzothienyl (also known as "benzothiophenyl," "thionaphthenyl," or "benzothiofuranyl"), isobenzothienyl (also known as "isobenzothiophenyl," or "isothionaphthenyl," or "isobenzothiofuranyl"), benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxaziny (including 1,3,2-benzoxaziny, 1,4,2-benzoxaziny, 2,3,1-benzoxaziny, or 3,1,4-benzoxaziny), benzisoxaziny (including 1,2-benzisoxaziny or 1,4-benzisoxaziny), tetrahydroisoquinoliny, carbazolyl, xanthenyl, and acridiny.

- 25 The term "heteroaryl" also includes substituents such as pyridyl and quinoliny that are fused to a C₄-C₁₀ carbocyclic ring, such as a C₅ or a C₆ carbocyclic ring, or to a 4- to 10-membered heterocyclic ring, wherein a group having such a fused aryl group as a substituent is bound to an aromatic carbon of the heteroaryl group or to a heteroatom of the heteroaryl group. When such a fused heteroaryl group is substituted with one more substituents, the one or more substituents, unless otherwise specified, are each bound to an aromatic carbon of the heteroaryl group or to a heteroatom of the heteroaryl group. The fused C₄-C₁₀ carbocyclic or 4- to 10-

membered heterocyclic ring may be optionally substituted with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, or =O.

Additional examples of heteroaryls and heterocycloalkyls include: 3-1H-benzimidazol-2-one, (1-substituted)-2-oxo-benzimidazol-3-yl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, [1,3]-dioxalanyl, [1,3]-dithiolanyl, [1,3]-dioxanyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 4-morpholinyl, 2-thiomorpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 4-thiazolidinyl, diazolonyl, N-substituted diazolonyl, 1-phthalimidinyl, benzoxanyl, benzo[1,3]dioxine, benzo[1,4]dioxine, benzopyrrolidinyl, benzopiperidinyl, benzoxolanyl, benzothiolanyl, 4,5,6,7-tetrahydropyrazol[1,5- α]pyridine, benzothianyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl, quinolizinyl, pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, and furopyridinyl. The foregoing groups, as derived from the groups listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached). Further, a group derived from imidazole may be imidazol-1-yl (N-attached) or imidazol-2-yl (C-attached).

A substituent is "substitutable" if it comprises at least one carbon, sulfur, oxygen or nitrogen atom that is bonded to one or more hydrogen atoms. Thus, for example, hydrogen, halogen, and cyano do not fall within this definition.

If a substituent is described as being "substituted," a non-hydrogen
5 substituent is in the place of a hydrogen substituent on a carbon, oxygen, sulfur or nitrogen of the substituent. Thus, for example, a substituted alkyl substituent is an alkyl substituent wherein at least one non-hydrogen substituent is in the place of a hydrogen substituent on the alkyl substituent. To illustrate, monofluoroalkyl is alkyl
10 substituted with a fluoro substituent, and difluoroalkyl is alkyl substituted with two fluoro substituents. It should be recognized that if there is more than one substitution on a substituent, each non-hydrogen substituent may be identical or different (unless otherwise stated).

If a substituent is described as being "optionally substituted," the substituent may be either (1) not substituted, or (2) substituted. If a carbon of a substituent is
15 described as being optionally substituted with one or more of a list of substituents, one or more of the hydrogens on the carbon (to the extent there are any) may separately and/or together be replaced with an independently selected optional substituent. If a nitrogen of a substituent is described as being optionally substituted with one or more of a list of substituents, one or more of the hydrogens on the
20 nitrogen (to the extent there are any) may each be replaced with an independently selected optional substituent. One exemplary substituent may be depicted as $-NR'R''$, wherein R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are attached, may form a heterocyclic ring. The heterocyclic ring formed from R' and R'' together with the nitrogen atom to which they are attached may be partially or fully saturated.
25 In one embodiment, the heterocyclic ring consists of 3 to 7 atoms. In another embodiment, the heterocyclic ring is selected from the group consisting of pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, pyridyl and thiazolyl.

This specification uses the terms "substituent," "radical," and "group" interchangeably.

30 If a group of substituents are collectively described as being optionally substituted by one or more of a list of substituents, the group may include: (1) unsubstitutable substituents, (2) substitutable substituents that are not substituted by

the optional substituents, and/or (3) substitutable substituents that are substituted by one or more of the optional substituents.

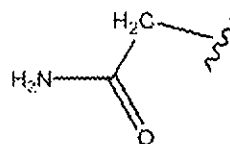
If a substituent is described as being optionally substituted with up to a particular number of non-hydrogen substituents, that substituent may be either (1) not substituted; or (2) substituted by up to that particular number of non-hydrogen substituents or by up to the maximum number of substitutable positions on the substituent, whichever is less. Thus, for example, if a substituent is described as a heteroaryl optionally substituted with up to 3 non-hydrogen substituents, then any heteroaryl with less than 3 substitutable positions would be optionally substituted by up to only as many non-hydrogen substituents as the heteroaryl has substitutable positions. To illustrate, tetrazolyl (which has only one substitutable position) would be optionally substituted with up to one non-hydrogen substituent. To illustrate further, if an amino nitrogen is described as being optionally substituted with up to 2 non-hydrogen substituents, then the nitrogen will be optionally substituted with up to 2 non-hydrogen substituents if the amino nitrogen is a primary nitrogen, whereas the amino nitrogen will be optionally substituted with up to only 1 non-hydrogen substituent if the amino nitrogen is a secondary nitrogen.

A prefix attached to a multi-moiety substituent only applies to the first moiety. To illustrate, the term "alkylcycloalkyl" contains two moieties: alkyl and cycloalkyl. Thus, a C₁-C₆- prefix on C₁-C₆-alkylcycloalkyl means that the alkyl moiety of the alkylcycloalkyl contains from 1 to 6 carbon atoms; the C₁-C₆- prefix does not describe the cycloalkyl moiety. To illustrate further, the prefix "halo" on haloalkoxyalkyl indicates that *only* the alkoxy moiety of the alkoxyalkyl substituent is substituted with one or more halogen substituents. If the halogen substitution *only* occurs on the alkyl moiety, the substituent would be described as "alkoxyhaloalkyl." If the halogen substitution occurs on both the alkyl moiety and the alkoxy moiety, the substituent would be described as "haloalkoxyhaloalkyl."

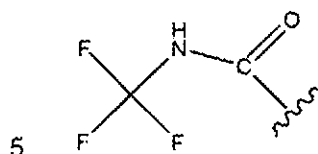
When a substituent is comprised of multiple moieties, unless otherwise indicated, it is the intention for the final moiety to serve as the point of attachment to the remainder of the molecule. For example, in a substituent A-B-C, moiety C is attached to the remainder of the molecule. In a substituent A-B-C-D, moiety D is attached to the remainder of the molecule. Similarly, in a substituent

- 24 -

aminocarbonylmethyl, the methyl moiety is attached to the remainder of the



molecule, where the substituent may also be depicted as . In a substituent trifluoromethylaminocarbonyl, the carbonyl moiety is attached to the remainder of the molecule, where the substituent may also be depicted as



If substituents are described as being "independently selected" from a group, each substituent is selected independent of the other. Each substituent therefore may be identical to or different from the other substituent(s).

Isomers

10 When an asymmetric center is present in a compound of formula I, hereinafter referred to as the compound of the invention, the compound may exist in the form of optical isomers (enantiomers). In one embodiment, the present invention comprises enantiomers and mixtures, including racemic mixtures of the compounds of formula I. In another embodiment, for compounds of formulae I that contain more
15 than one asymmetric center, the present invention comprises diastereomeric forms (individual diastereomers and mixtures thereof) of compounds. When a compound of formula I contains an alkenyl group or moiety, geometric isomers may arise.

Tautomeric Forms

20 The present invention comprises the tautomeric forms of compounds of formula I. Where structural isomers are interconvertible via a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula I containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of
25 isomerism. The various ratios of the tautomers in solid and liquid form is dependent on the various substituents on the molecule as well as the particular crystallization technique used to isolate a compound.

Salts

The compounds of this invention may be used in the form of salts derived from inorganic or organic acids. Depending on the particular compound, a salt of the compound may be advantageous due to one or more of the salt's physical properties, such as enhanced pharmaceutical stability in differing temperatures and humidities, or a desirable solubility in water or oil. In some instances, a salt of a compound also may be used as an aid in the isolation, purification, and/or resolution of the compound.

Where a salt is intended to be administered to a patient (as opposed to, for example, being used in an in vitro context), the salt preferably is pharmaceutically acceptable. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt prepared by combining a compound of formula I with an acid whose anion, or a base whose cation, is generally considered suitable for human consumption. Pharmaceutically acceptable salts are particularly useful as products of the methods of the present invention because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound. For use in medicine, the salts of the compounds of this invention are non-toxic "pharmaceutically acceptable salts." Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention which are generally prepared by reacting the free base with a suitable organic or inorganic acid.

Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the present invention when possible include those derived from inorganic acids, such as hydrochloric, hydrobromic, hydrofluoric, boric, fluoroboric, phosphoric, metaphosphoric, nitric, carbonic, sulfonic, and sulfuric acids, and organic acids such as acetic, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isothionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, trifluoromethanesulfonic, succinic, toluenesulfonic, tartaric, and trifluoroacetic acids. Suitable organic acids generally include, for example, aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic, and sulfonic classes of organic acids.

Specific examples of suitable organic acids include acetate, trifluoroacetate, formate, propionate, succinate, glycolate, gluconate, digluconate, lactate, malate, tartaric acid, citrate, ascorbate, glucuronate, maleate, fumarate, pyruvate, aspartate,

glutamate, benzoate, anthranilic acid, mesylate, stearate, salicylate, p-hydroxybenzoate, phenylacetate, mandelate, embonate (pamooate), methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, pantothenate, toluenesulfonate, 2-hydroxyethanesulfonate, sufanilate, cyclohexylaminosulfonate, 5 algenic acid, β -hydroxybutyric acid, galactarate, galacturonate, adipate, alginate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, dodecylsulfate, glycoheptanoate, glycerophosphate, heptanoate, hexanoate, nicotinate, 2-naphthalesulfonate, oxalate, palmoate, pectinate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate.

10 Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, i.e., sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g., calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic ligands, e.g., quaternary ammonium salts. In another embodiment, base salts are formed from bases which form non- 15 toxic salts, including aluminum, arginine, benzathine, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, meglumine, olamine, tromethamine and zinc salts.

Organic salts may be made from secondary, tertiary or quaternary amine salts, such as tromethamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine 20 (N-methylglucamine), and procaine. Basic nitrogen-containing groups may be quaternized with agents such as lower alkyl (C_1 - C_6) halides (e.g., methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides, and iodides), dialkyl sulfates (i.e., dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (i.e., decyl, lauryl, myristyl, and stearyl chlorides, bromides, and iodides), arylalkyl halides (i.e., benzyl and 25 phenethyl bromides), and others.

In one embodiment, hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

Prodrugs

Also within the scope of the present invention are so-called "prodrugs" of the 30 compound of the invention. Thus, certain derivatives of the compound of the invention which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into the compound of the invention

- 27 -

having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as "prodrugs." Further information on the use of prodrugs may be found in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of any of formula I with certain moieties known to those skilled in the art as "pro-moieties" as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

10

Isotopes

The present invention also includes isotopically labelled compounds, which are identical to those recited in formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

Administration and Dosing

Typically, a compound of the invention is administered in an amount effective to treat a condition as described herein. The compounds of the invention are administered by any suitable route in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. Therapeutically effective doses of the compounds required to treat the progress of the medical condition are readily ascertained by one of ordinary skill in the art using preclinical and clinical approaches familiar to the medicinal arts.

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

In another embodiment, the compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

In another embodiment, the compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. In another embodiment, the compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation. In another embodiment, the compounds of the invention may be administered rectally or vaginally. In another embodiment, the compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear.

The dosage regimen for the compounds and/or compositions containing the compounds is based on a variety of factors, including the type, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition; the route of administration; and the activity of the particular compound employed. Thus the dosage regimen may vary widely. Dosage levels of the order from about 0.01 mg to about 100 mg per kilogram of body weight per day are useful in the treatment of the above-indicated conditions. In one embodiment, the total daily dose of a compound

of the invention (administered in single or divided doses) is typically from about 0.01 to about 100 mg/kg. In another embodiment, total daily dose of the compound of the invention is from about 0.1 to about 50 mg/kg, and in another embodiment, from about 0.5 to about 30 mg/kg (i.e., mg compound of the invention per kg body weight).

5 In one embodiment, dosing is from 0.01 to 10 mg/kg/day. In another embodiment, dosing is from 0.1 to 1.0 mg/kg/day. Dosage unit compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose. In many instances, the administration of the compound will be repeated a plurality of times in a day (typically no greater than 4 times). Multiple doses per day typically may be used to increase
10 the total daily dose, if desired.

For oral administration, the compositions may be provided in the form of tablets containing 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 and 500 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient. A medicament typically
15 contains from about 0.01 mg to about 500 mg of the active ingredient, or in another embodiment, from about 1mg to about 100 mg of active ingredient. Intravenously, doses may range from about 0.1 to about 10 mg/kg/minute during a constant rate infusion.

Suitable subjects according to the present invention include mammalian
20 subjects. Mammals according to the present invention include, but are not limited to, canine, feline, bovine, caprine, equine, ovine, porcine, rodents, lagomorphs, primates, and the like, and encompass mammals in utero. In one embodiment, humans are suitable subjects. Human subjects may be of either gender and at any stage of development.

25 Use in the Preparation of a Medicament

In another embodiment, the invention comprises the use of one or more compounds of the invention for the preparation of a medicament for the treatment of the conditions recited herein.

Pharmaceutical Compositions

30 For the treatment of the conditions referred to above, the compound of the invention can be administered as compound per se. Alternatively, pharmaceutically

acceptable salts are suitable for medical applications because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound.

In another embodiment, the present invention comprises pharmaceutical compositions. Such pharmaceutical compositions comprise a compound of the invention presented with a pharmaceutically-acceptable carrier. The carrier can be a solid, a liquid, or both, and may be formulated with the compound as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compounds. A compound of the invention may be coupled with suitable polymers as targetable drug carriers. Other pharmacologically active substances can also be present.

The compounds of the present invention may be administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The active compounds and compositions, for example, may be administered orally, rectally, parenterally, or topically.

Oral administration of a solid dose form may be, for example, presented in discrete units, such as hard or soft capsules, pills, cachets, lozenges, or tablets, each containing a predetermined amount of at least one compound of the present invention. In another embodiment, the oral administration may be in a powder or granule form. In another embodiment, the oral dose form is sub-lingual, such as, for example, a lozenge. In such solid dosage forms, the compounds of formula I are ordinarily combined with one or more adjuvants. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms also may comprise buffering agents or may be prepared with enteric coatings.

In another embodiment, oral administration may be in a liquid dose form. Liquid dosage forms for oral administration include, for example, pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art (i.e., water). Such compositions also may comprise adjuvants, such as wetting, emulsifying, suspending, flavoring (e.g., sweetening), and/or perfuming agents.

In another embodiment, the present invention comprises a parenteral dose form. "Parenteral administration" includes, for example, subcutaneous injections, intravenous injections, intraperitoneally, intramuscular injections, intrasternal injections, and infusion. Injectable preparations (i.e., sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions) may be formulated according to the known art using
5 suitable dispersing, wetting agents, and/or suspending agents.

In another embodiment, the present invention comprises a topical dose form. "Topical administration" includes, for example, transdermal administration, such as via transdermal patches or iontophoresis devices, intraocular administration, or
10 intranasal or inhalation administration. Compositions for topical administration also include, for example, topical gels, sprays, ointments, and creams. A topical formulation may include a compound which enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas. When the compounds of this invention are administered by a transdermal device, administration will be
15 accomplished using a patch either of the reservoir and porous membrane type or of a solid matrix variety. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil,
20 liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Formulations suitable for topical administration to the eye include, for example, eye drops wherein the compound of this invention is dissolved or
25 suspended in suitable carrier. A typical formulation suitable for ocular or aural administration may be in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (i.e., absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (i.e., silicone) implants, wafers, lenses and
30 particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl

cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active
5 compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant. Formulations suitable for intranasal administration are typically administered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for
10 example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or
15 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

In another embodiment, the present invention comprises a rectal dose form. Such rectal dose form may be in the form of, for example, a suppository. Cocoa
20 butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Other carrier materials and modes of administration known in the pharmaceutical art may also be used. Pharmaceutical compositions of the invention may be prepared by any of the well-known techniques of pharmacy, such as effective formulation and administration procedures. The above considerations in regard to
25 effective formulations and administration procedures are well known in the art and are described in standard textbooks. Formulation of drugs is discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman *et al.*, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe *et al.*, Eds., Handbook of
30 Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Co-administration

- 33 -

The compounds of the present invention can be used, alone or in combination with other therapeutic agents, in the treatment of various conditions or disease states. The compound(s) of the present invention and other therapeutic agent(s) may be may be administered simultaneously (either in the same dosage form or in
5 separate dosage forms) or sequentially. An exemplary therapeutic agent may be, for example, a metabotropic glutamate receptor agonist.

The administration of two or more compounds "in combination" means that the two compounds are administered closely enough in time that the presence of one alters the biological effects of the other. The two or more compounds may be
10 administered simultaneously, concurrently or sequentially. Additionally, simultaneous administration may be carried out by mixing the compounds prior to administration or by administering the compounds at the same point in time but at different anatomic sites or using different routes of administration.

The phrases "concurrent administration," "co-administration," "simultaneous
15 administration," and "administered simultaneously" mean that the compounds are administered in combination.

Kits

The present invention further comprises kits that are suitable for use in performing the methods of treatment described above. In one embodiment, the kit
20 contains a first dosage form comprising one or more of the compounds of the present invention and a container for the dosage, in quantities sufficient to carry out the methods of the present invention.

In another embodiment, the kit of the present invention comprises one or more compounds of the invention.

Intermediates

In another embodiment, the invention relates to the novel intermediates useful for preparing the compounds of the invention.

General Synthetic Schemes

The compounds of the formula I may be prepared by the methods described
30 below, together with synthetic methods known in the art of organic chemistry, or modifications and derivatisations that are familiar to those of ordinary skill in the art. The starting materials used herein are commercially available or may be prepared by

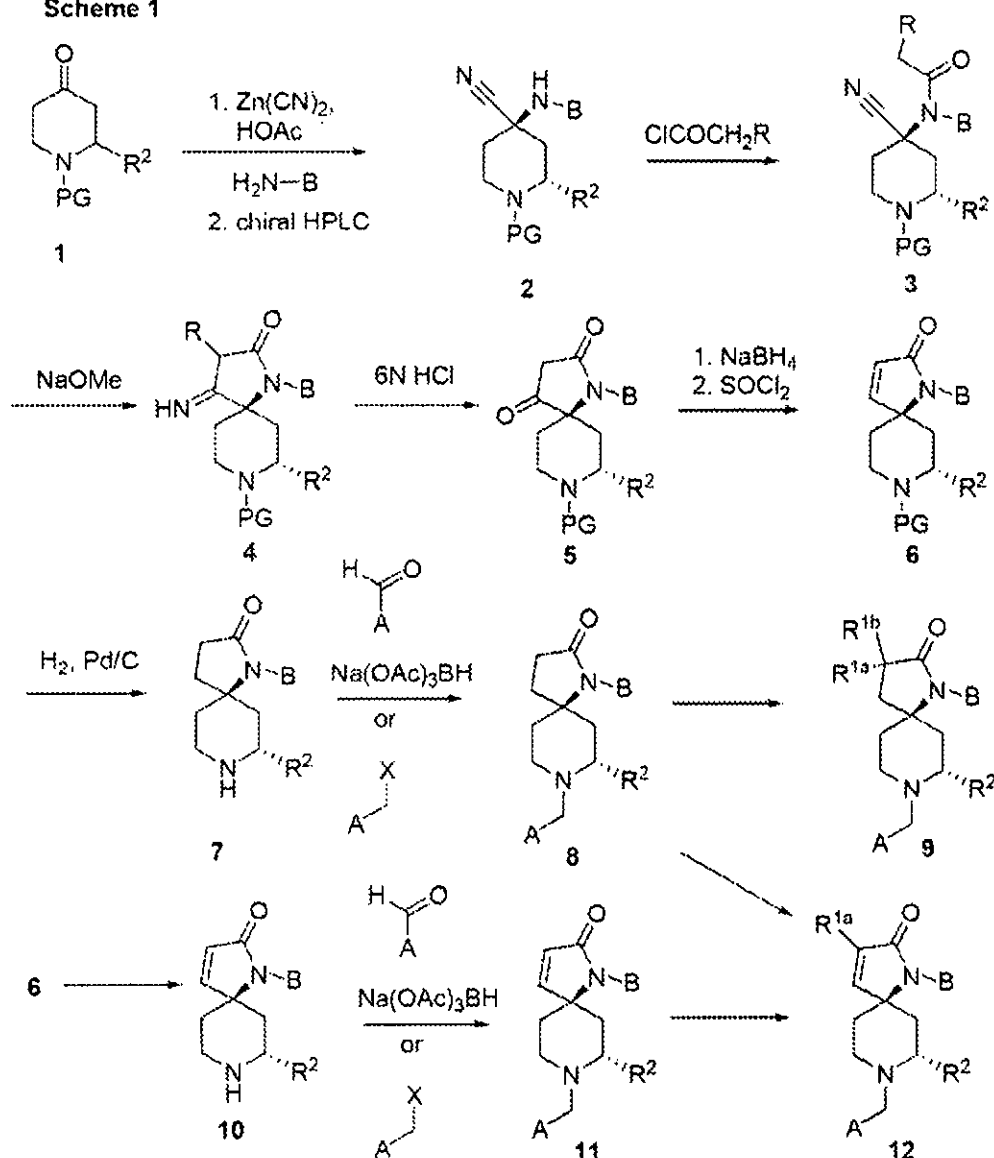
routine methods known in the art (such as those methods disclosed in standard reference books such as the COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (published by Wiley-Interscience)). Preferred methods include, but are not limited to, those described below.

5 During any of the following synthetic sequences it may be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups on any of the molecules concerned. This can be achieved by means of conventional protecting groups, such as those described in T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic
10 Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, and T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, which are hereby incorporated by reference.

 Compounds of formula I, or their pharmaceutically acceptable salts, can be prepared according to the reaction Schemes discussed herein below. Unless
15 otherwise indicated, the substituents in the Schemes are defined as above. Isolation and purification of the products is accomplished by standard procedures, which are known to a chemist of ordinary skill.

 It will be understood by one skilled in the art that the various symbols, superscripts and subscripts used in the schemes, methods and examples are used
20 for convenience of representation and/or to reflect the order in which they are introduced in the schemes, and are not intended to necessarily correspond to the symbols, superscripts or subscripts in the appended claims. The schemes are representative of methods useful in synthesizing the compounds of the present invention. They are not to constrain the scope of the invention in any way.

Scheme 1



- Scheme 1 illustrates the synthesis of lactam derivatives depicted by Formula I employing methods well known to one skilled in the art. Referring to scheme 1, Strecker reaction of an appropriately protected chiral piperidinone with zinc cyanide in acetic acid followed by chiral separation provides chiral compounds 2. Acylation of amine 2 with an appropriate acyl chloride provides compounds 3. Formation of the keto-amide 5 is accomplished by base catalyzed closure of 4 followed by decarboxylation/hydrolysis. Reduction of the carbonyl group of 5 with sodium borohydride followed by conversion to the chloride and elimination provides 6.

- Reduction of the enone and removal of the protecting group (in the case of Cbz) is accomplished with hydrogenation to provide lactam **7**. Reductive amination of **7** with an aldehyde and sodium triacetoxyborohydride or alkylation of **7** with a halide (X = Cl, Br, I) and base such as sodium hydride provides compound **8**. Installation of
- 5 R^{1a}/R^{1b} to provide compound **9** is accomplished using methods known to one skilled in the art. Alternatively, removal of the protecting group of compound **6** (in the case of Cbz this is accomplished with 6N HCl) provides enone **10**. Reductive amination of **10** with an aldehyde and sodium triacetoxyborohydride or alkylation of **10** with a halide (X = Cl, Br, I) and base such as sodium hydride provides compound **11**.
- 10 Synthesis of compound **12** is accomplished using methods known to one skilled in the art from compounds **8** or **11**.

Experimental Procedures and Working Examples

- The following illustrate the synthesis of various compounds of the present invention. Additional compounds within the scope of this invention may be prepared
- 15 using the methods illustrated in these Examples, either alone or in combination with techniques generally known in the art.

- Experiments were generally carried out under inert atmosphere (nitrogen or argon), particularly in cases where oxygen- or moisture-sensitive reagents or intermediates were employed. Commercial solvents and reagents were generally
- 20 used without further purification, including anhydrous solvents where appropriate (generally Sure-Seal™ products from the Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Mass spectrometry data is reported from either liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS) or atmospheric pressure chemical ionization (APCI) instrumentation. Chemical shifts for nuclear magnetic resonance (NMR) data are
- 25 expressed in parts per million (ppm, δ) referenced to residual peaks from the deuterated solvents employed.

- For syntheses referencing procedures in other Examples or Methods, reaction conditions (length of reaction and temperature) may vary. In general, reactions were followed by thin layer chromatography or mass spectrometry, and
- 30 subjected to work-up when appropriate. Purifications may vary between experiments: in general, solvents and the solvent ratios used for eluants/gradients were chosen to provide appropriate R_f s or retention times.

Preparation 1

Racemic (5*R*,7*S*),(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (P1)

Step 1. Synthesis of benzyl 2-methyl-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (C1). Benzyl chloroformate (235 g, 1.38 mol) was added drop-wise to a chilled solution of 4-methoxypyridine (150 g, 1.38 mol) and triethylamine (19 mL, 0.137 mol) in anhydrous tetrahydrofuran (6 L), while keeping the temperature below -50°C. A white precipitate formed. After completion of the addition, the resulting suspension was stirred at -60°C for 20 minutes. Methylmagnesium bromide (3.0 M in diethyl ether, 650 mL, 1.95 mol) was then added drop-wise at -60°C ~ -50°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, at which time thin layer chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 1:1) indicated that the reaction was complete. After quenching the reaction with 1 N aqueous hydrochloric acid (500 mL), the color of the reaction mixture became brown-black. The organic layer was separated and concentrated *in vacuo*, and the residue and the aqueous layer were extracted with ethyl acetate (2 x 2 L). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (500 mL), dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to give crude C1, which was used in the next step without purification. Yield: 1500 g, 4 batches.

Step 2. Synthesis of benzyl 2-methyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate (C2). To a stirred solution of compound C1 (750 g, 3.06 mol) in acetic acid (2.8 L) at 100°C was added zinc powder (795 g, 12.2 mol) over 4 hours in four portions. The reaction mixture became yellow. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred at 110°C for 1 hour. The mixture was filtered through Celite, the filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was diluted with water (2 L), and extracted with ethyl acetate (3 L). The combined organic layers were basified with solid potassium carbonate to pH 7~8, then washed with saturated aqueous sodium chloride solution (1 L), dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to give crude C2 as a brown-black oil, which was purified by column chromatography on silica gel (Gradient: 0-10% ethyl acetate in petroleum ether) to afford C2 as a light yellow oil. Yield: 836 g from 2 batches, 3.38 mol, 61% over two steps. ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.71-2.66 (dd, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.21-1.20 (d, 3H).

Step 3. Synthesis of racemic benzyl (2S,4R)(2R,4S)-4-cyano-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-1-carboxylate (C3). 3-Fluoroaniline (376 g, 3.38 mol) was added drop-wise to a solution of compound C2 (418 g, 1.69 mol) in acetic acid (3 L) at room temperature. Zinc cyanide (430 g, 3.66 mol) was then added in portions. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, at which point thin layer chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 4:1) showed the reaction was complete. The mixture was cooled to 0°C, and aqueous ammonium hydroxide solution (2 L) was added drop-wise until pH = 7~8. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 2 L). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (1 L), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give crude C3 (530 g), which was purified by column chromatography on silica gel (Gradient: 1:20 to 1:2 ethyl acetate/petroleum ether) to give C3 as a brown oil comprised of a mixture of diastereomers. Yield: 846 g, 2 batches, 2.30 mol, 68%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.31 (m, 5H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.63-4.43 (2 multiplets, 1H), 4.28-4.02 (2 multiplets, 1H), 3.85-3.76 (2 broad singlets, 1H), 3.39-3.24 (m, 1H), 2.40-2.18 (several multiplets, 3H), 1.83-1.58 (2 multiplets, 1H), 1.41-1.20 (2 doublets, 3H).

Step 4. Synthesis of racemic benzyl (2S,4R)(2R,4S)-4-cyano-4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-1-carboxylate (C4). 2,6-Dimethylpyridine (242 g, 2.26 mol) and ethyl 3-chloro-3-oxopropanoate (255 g, 1.69 mol) were added to a solution of C3 (415.5 g, 1.13 mol) in anhydrous dichloromethane (2 L) at 10°C. The brown mixture was stirred at room temperature overnight. Water (500 mL) was added at 15°C, and the organic layer was separated and washed with saturated aqueous sodium chloride solution (1 L), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give crude product, which was purified by chromatography on silica gel (Eluant: 1:15 then 1:5 then 1:1 ethyl acetate:petroleum ether) to give compound C4 as a brown oil. Yield: 465 g, 2

batches, 0.965 mol, 43%. NMR data indicated that this material was a single diastereomer. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.43 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 4.24-4.09 (m, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H),
5 1.78-1.72 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.46-1.35 (m, 1H), 1.28-1.20 (t, 3H).

Step 5. Synthesis of racemic 8-benzyl 3-ethyl (5R,7S)(5S,7R)-4-amino-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-3,8-dicarboxylate (C5).

To a solution of compound C4 (450 g, 0.934 mol) in methanol (3.4 L) at 15°C was added a solution of sodium methoxide (60.5 g, 1.12 mol) in methanol (600 mL). A
10 yellow precipitate formed. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 40 minutes. Thin layer chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 2:1) showed the starting material was completely consumed. The reaction was concentrated *in vacuo* to give crude product, which was suspended in methanol (100 mL) and water (2 L); this mixture was cooled to 5°C and acidified
15 with 1 N aqueous hydrochloric acid to pH 6. The solid was filtered and dried to obtain compound C5 as a white solid. Yield: 445 g, 0.923 mol, 99%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.33 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 3H), 6.95-6.93 (m, 3H), 4.93-4.90 (d, 1H), 4.72-4.68 (d, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.79-
20 1.72 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H), 0.95-0.92 (m, 3H).

Step 6. Synthesis of racemic (5R,7S)(5S,7R)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione hydrochloride (C6). Compound C5 (217 g, 0.45 mol) was added portion-wise to 6 N aqueous hydrochloric acid (2 L) at room temperature, and the mixture was heated to reflux for 5 hours. The mixture was
25 cooled to room temperature, and concentrated *in vacuo* to give crude C6 as a brown solid, which was used in the next step without purification. Yield: 282 g, 2 batches.

Step 7. Synthesis of racemic benzyl (5R,7S)(5S,7R)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2,4-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (C7). To a solution of C6 (140.5 g, 0.45 mol) in water/tetrahydrofuran (400 mL/800 mL) at 5°C was added a
30 solution of sodium hydroxide (90 g, 2.25 mol) in water (400 mL). The reaction became red-brown. The reaction mixture was cooled to 0°C and benzyl

chloroformate (115.2 g, 0.67 mol) was added drop-wise. The solution, which became yellow in color, was stirred for 1 hour at 0°C, at which time thin layer chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 1:2) showed the reaction was complete. Ethyl acetate (500 mL) was added and the aqueous layer was separated, cooled to 0°C, and acidified with 4 N aqueous hydrochloric acid to pH 2-3. The aqueous layer was then extracted with ethyl acetate (3 x 1 L) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (500 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give **C7** as a yellow solid. Yield: 84 g, 2 batches, 0.205 mol, 23% over two steps. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.40 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.40-3.18 (AB quartet, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.86-1.82 (br d, 1H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.26-1.24 (d, 3H).

Step 8. Synthesis of racemic benzyl (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (**C8**). To a suspension of compound **C7** (84 g, 0.205 mol) in methanol/tetrahydrofuran (2500 mL/500 mL) at 15°C was added sodium borohydride (23.3 g, 0.614 mol) in portions. After completion of the addition, the solution was light yellow. The mixture was stirred at 15°C for 1 hour, at which time thin layer chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 1:1) showed the reaction was complete. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was diluted with ethyl acetate (2 L). The mixture was washed with water (500 mL), then with saturated aqueous sodium chloride solution (500 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give **C8** as a yellow solid. Yield: 84 g, 0.204 mol, 99%.

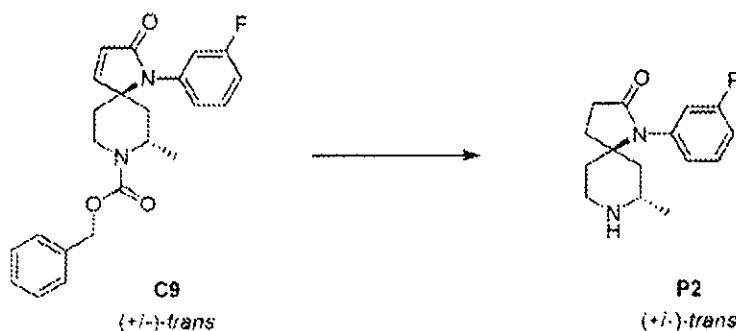
Step 9. Synthesis of racemic benzyl (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (**C9**). Thionyl chloride (73.68 g, 0.614 mol) was added drop-wise to a solution of compound **C8** (84 g, 0.204 mol) in pyridine (1.5 L) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then heated to 50°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the solvent was removed *in vacuo*, and the residue was diluted with ethyl acetate (1 L) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution to pH 7. The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to give crude product, which was purified by silica gel column chromatography to give **C9** as a brown syrup.

Yield: 62 g, 0.157 mol, 77%. LCMS m/z 395.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.62 (d, 1H), 7.52-7.37 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.34-6.32 (d, 1H), 5.08 (br s, 2H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.47-1.44 (br d, 1H), 1.32-1.30 (d, 3H).

Step 10. Synthesis of racemic (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (P1). To a solution of C9 (20 g, 51 mmol) in methanol (20 mL) was added 6 N aqueous hydrochloric acid (200 mL) at room temperature. The reaction was then heated to reflux for 2 hours, during which time the brown solution became yellow. Thin layer chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 1:2) showed the reaction was complete. The mixture was concentrated to half of the initial volume, and then extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). These organic extracts were discarded. The aqueous layer was cooled to 10°C and basified with saturated aqueous sodium hydroxide to pH 11, then extracted with ethyl acetate (5 x 200 mL). The organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to afford P1 as a red syrupy solid. Yield: 12 g, 46 mmol, 90%. LCMS m/z 261.3 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.35 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.03-7.02 (d, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.18-6.16 (d, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.70-1.61 (dd, 1H), 1.08-1.02 (d, 3H).

Preparation 2

Racemic (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one (P2)



Synthesis of P2. A mixture of C9 (20 g, 51 mmol) and palladium hydroxide on carbon (2 g) in methanol (200 mL) was stirred under 45 psi of hydrogen at room

- 42 -

temperature for 18 hours. Thin layer chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 2:1 and dichloromethane/methanol = 10:1) showed the reaction was complete. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*; the residue was then diluted with ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The mixture was
5 cooled to 10°C and acidified with 1 N aqueous hydrochloric acid to pH 2-3, after which the aqueous layer was separated and maintained at 10°C. It was then basified to pH 11 with saturated aqueous sodium hydroxide, and extracted with ethyl acetate (5 x 200 mL). These five organic layers were combined, dried over sodium sulfate and evaporated to give **P2** as a red syrupy solid. Yield: 9.0 g, 34 mmol, 67%. LCMS
10 *m/z* 263.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 3H), 2.16-1.97 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.50-1.41 (dd, 1H), 1.08-1.02 (d, 3H).

Preparation 3

15 (5*R*,7*S*)-1-(3-Fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (**P3**)
Step 1. Synthesis of benzyl (2*S*,4*R*)-4-cyano-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-1-carboxylate (**C10**). A solution of benzyl (2*S*)-2-methyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate (see C. Coburn *et al.*, *PCT Patent Application Publication WO 2007011810 A1 20070125*) (31 g, 125 mmol) in acetic acid (250
20 mL) was treated with 3-fluoroaniline (24.1 mL, 250 mmol) followed by zinc cyanide (36.8 g, 313 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 18 hours, at which time it was cooled in an ice bath and slowly basified with aqueous ammonium hydroxide solution. The resulting mixture was extracted three times with dichloromethane, and the combined organic layers were dried and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by silica gel chromatography (Eluant: 20% to 40%
25 ethyl acetate in heptane) afforded a mixture of **C10** and its isomer benzyl (2*S*,4*S*)-4-cyano-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-1-carboxylate (**C11**) as an oil. Yield: 36 g, 98 mmol, 78%. This material was subjected to chromatography using a Chiralcel OJ-H column, 5 μm, 30x250 mm (Mobile phase: 70/30 CO₂/methanol; Flow
30 rate: 120 g/min) to afford 14.6g (32%) of **C10** as a oil. Retention time: 3.45-4.46 min, MS (APCI) *m/z* 341.1 (M-CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (d, *J*=7.3 Hz,

3H), 1.70 (ddd, $J=13.3, 13.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=13.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.16 (AB quartet, $J=12.3$ Hz, 2H), 6.60-6.67 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.37 (m, 5H).

Step 2. Synthesis of benzyl (2*S*,4*R*)-4-cyano-4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-1-carboxylate (C12). 2,6-Dimethylpyridine (99%, 4.80 mL, 40.8 mmol) was added to a solution of C10 (10 g, 27 mmol) in dichloromethane (136 mL). Ethyl 3-chloro-3-oxopropanoate (4.48 mL, 35.4 mmol) was then added drop-wise from an addition funnel, and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 4 hours. The mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), washed with water (80 mL), with saturated aqueous sodium chloride solution (80 mL), and then dried over sodium sulfate. Filtration and removal of solvent *in vacuo* was followed by chromatographic purification on silica gel (Eluant: 30% ethyl acetate in heptane) to provide C12 (6.64 g) as a yellow oil. Mixed fractions were rechromatographed to provide additional C12. Total yield: 8.24 g, 17.1 mmol, 63%. LCMS m/z 482.0 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.44 (2 doublets, $J=7.3, 7.3$ Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.33 (m, assumed 1H, partially obscured by solvent peak), 4.09 (2 quartets, $J=7.1, 7.1$ Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 6H), 7.53 (m, 1H).

Step 3. Synthesis of 8-benzyl 3-ethyl (5*R*,7*S*)-4-amino-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-3,8-dicarboxylate (C13). Sodium metal (426 mg, 18.5 mmol, prewashed with heptane) was added to methanol (12 mL) and allowed to react completely. This solution of sodium methoxide was then added to a 0°C solution of C12 (6.64 g, 14.2 mmol) in methanol (45 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 45 minutes, and concentrated to provide C13 as a yellow paste, which was taken on to the next transformation without purification. Yield: 6.84 g, 14.2 mmol, 100%.

LCMS m/z 482.1 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.01 (dd, $J=14.7, 11.3$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=14.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J=15.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.97 (dd,

$J=14.0$, 6.6 Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.95 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.10 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H).

Step 4. Synthesis of (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione hydrochloride (C14). Compound C13 (8.0 g, 17 mmol) was added in portions to an aqueous 6 N solution of hydrochloric acid (130 mL), and the yellow suspension was heated at reflux for 28 hours. After cooling to room temperature, the mixture was azeotroped five times with toluene, then dried under high vacuum for 18 hours to provide C14 as a gray-green solid. Yield: 6.3 g, assumed quantitative. LCMS m/z 277.1 ($M+1$).

Step 5. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2,4-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (C15). A solution of C14 from the previous step (4.73 g, <15.1 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL) and water (20 mL) was cooled to 0°C and treated with a solution of sodium hydroxide (4.11 g, 103 mmol) in water (19 mL). Benzyl chloroformate (95%, 4.61 mL, 30.8 mmol) was added, and the resulting solution was stirred at 0°C for 2 hours. Another portion of benzyl chloroformate (95%, 1.28 mL, 8.6 mmol) was added, and the reaction was stirred for an additional 2 hours at 0°C. After concentration *in vacuo* to remove tetrahydrofuran, the residue was diluted with water (50 mL) and extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*, and the crude product was purified twice by chromatography on silica gel (Gradient: 5% to 100% ethyl acetate in heptane, then 30% to 100% ethyl acetate in heptane). The resulting material (5.78 g) was identified as the enol benzyl carbonate by mass spectroscopic and NMR analysis. The bulk of this material (5.05 g) was dissolved in tetrahydrofuran (about 60 mL) and stirred with aqueous sodium hydroxide solution (1 N, 200 mL, 200 mmol) for 5 hours. The reaction mixture was then acidified to pH 2 with aqueous 1 N hydrochloric acid, and extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, and concentrated to afford C15 as a brown oil, contaminated with extraneous aromatic material. Yield 4 g, <9.7 mmol. LCMS m/z 411.1 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Product peaks only: δ 1.26 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 3.22 (d, half of AB quartet, $J=21.9$ Hz, 1H), 3.39 (d, half of AB quartet, $J=21.9$ Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.04 (m,

2H), 6.88 (m, 1H), 6.93 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.44 (ddd, $J=8.3, 8.3, 6.3$ Hz, 1H).

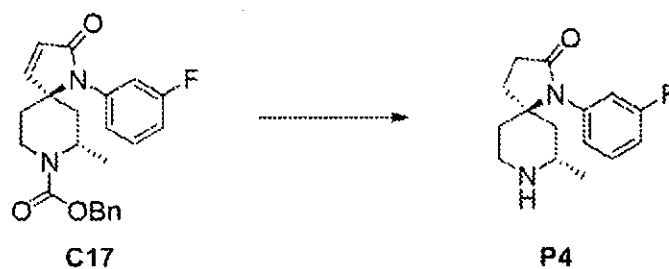
Step 6. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (C16). A solution of C15 (881 mg, 2.15 mmol) in methanol (25 mL) and tetrahydrofuran (5 mL) at 0°C was treated portion-wise with sodium borohydride (98%, 248 mg, 6.42 mmol), and the resulting yellow solution was stirred at 0°C for 2 hours. Water (5 mL) was added, volatiles were removed *in vacuo*, and the remaining mixture was acidified to pH 3 with 1 N aqueous hydrochloric acid, then extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated; the residue was purified via silica gel chromatography (Eluant: ethyl acetate) to afford C16 as a light brown foam. Yield 620 mg, 1.50 mmol, 70%. LCMS m/z 413.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Mixture of two diastereomers, selected peaks: δ 1.18 and 1.21 (2 doublets, $J=7.0, 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (m, <1H), 1.90 (m, <1H), 2.07 and 2.18 (2 broad doublets, $J=13.1, 11.3$ Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.29 (m, 6H).

Step 7. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (C17). A solution of C16 (510 mg, 1.24 mmol) in pyridine (8.83 mL) was cooled to 0°C and treated with thionyl chloride (0.270 mL, 3.71 mmol). The reaction was stirred for 1 hour at room temperature, then at 50°C for 18 hours. After cooling to room temperature, volatiles were removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate and neutralized by repeated washing with an aqueous solution of sodium bicarbonate (4 x 10 mL). The organic layer was concentrated *in vacuo* and purified by chromatography on silica gel (Gradient: 20% - 100% ethyl acetate in heptane), providing C17. Yield: 300 mg, 0.76 mmol, 61%. LCMS m/z 395.5 (M+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.50 (br d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 6.34 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.91 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.43 (ddd, $J=8.2, 8.2, 6.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=6.3$ Hz, 1H).

Step 8. Synthesis of (5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (P3). Compound **C17** (150 mg, 0.38 mmol) was dissolved in methanol (0.19 mL) and 6 N aqueous hydrochloric acid (1.27 mL, 7.6 mmol), and the reaction was heated at reflux for 2 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* to one-half its original volume, and then extracted with ethyl acetate; this extract was discarded. The aqueous layer was cooled to 10°C, basified to pH 11 with 1 N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure to give **P3** as an oil. Yield 32 mg, 0.12 mmol, 32%. LCMS *m/z* 261.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.62 (dd, *J*=14.1, 9.9 Hz, 1H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.96 (ddd, *J*=14.1, 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J*=12.7, 10.9, 3.3 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.89 (ddd, *J*=12.6, 4.6, 4.6 Hz, 1H), 6.16 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.03 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.41 (ddd, *J*=8.0, 8.0, 6.4 Hz, 1H).

Preparation 4

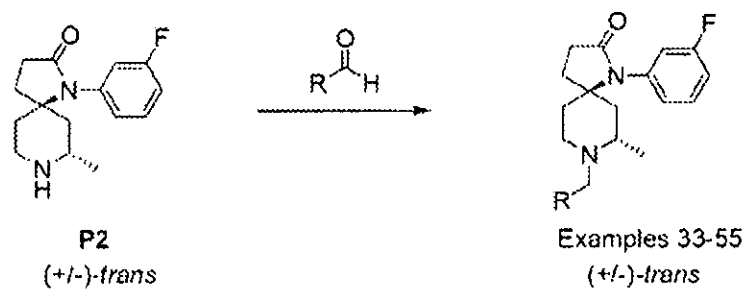
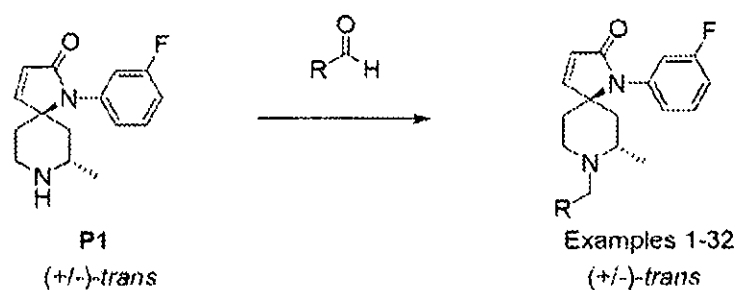
(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one (P4)



Synthesis of P4. Compound **C17** (150 mg, 0.38 mmol) and palladium hydroxide (20% by weight on carbon, 26.7 mg, 0.038 mmol) were combined in methanol (4.75 mL) and hydrogenated for 18 hours under 45 psi of hydrogen. The reaction mixture was filtered through an Acrodisc[®] syringe filter and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford **P4** as an oil. Yield: 70 mg, 0.27 mmol, 71%. LCMS *m/z* 263.5 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.59 (dd, *J*=14.2, 9.2 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J*=14.3, 10.2, 4.5 Hz, 1H), 1.98-2.14 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.88 (ddd, *J*=13.0, 4.9, 4.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J*=9.3, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.06 (dddd, *J*=8.3, 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J*=8.2, 8.2, 6.4 Hz, 1H).

Examples 1 - 86

Racemic 8-substituted (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-ones and 8-substituted (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ones



5

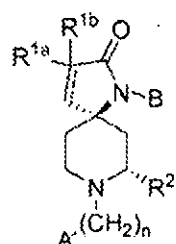
Synthesis of Examples 1 - 86. A solution of either compound **P1** or **P2** (0.19 M in dichloroethane, 400 μ L, 75 μ mol) was placed in an 8 mL vial, and treated with the aldehyde component (0.25 M solution in dichloroethane, 300 μ L, 75 μ mol). Sodium triacetoxyborohydride (225 μ mol) was added to each vial, which was then capped and shaken at 30°C for 16 hours. Solvent was removed using a SpeedVac system, and the crude products were purified by preparative HPLC. See Table 1 for characterization data.

Table 1 shows the structure of the compounds and relevant biological data that were measured in each case either on the compound as a free base or on the pharmaceutically acceptable salt of the compound disclosed in the Table. Each assay is disclosed in greater detail hereinbelow.

15

Table 1

- 48 -

R^{1a}, R^{1b} (if present) = HR² = CH₃

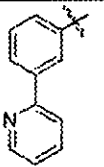
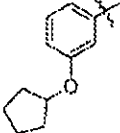
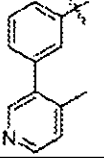
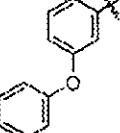
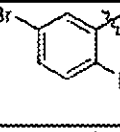
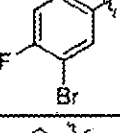
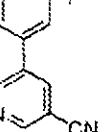
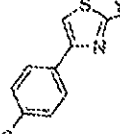
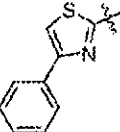
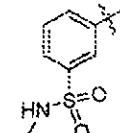
B = 3-fluorophenyl

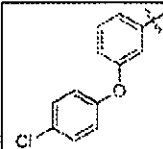
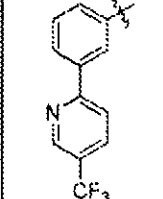
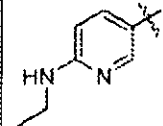
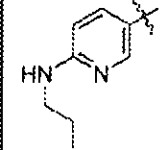
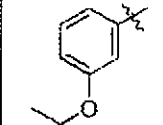
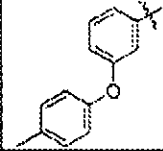
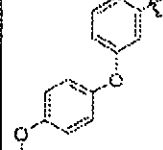
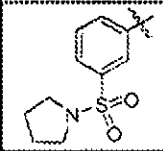
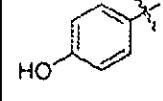
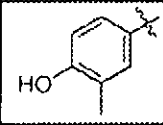
n = 1

---- is a double bond (D)
or a single bond (S)

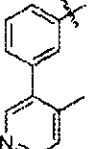
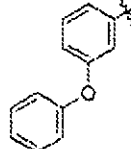
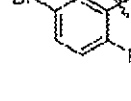
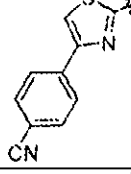
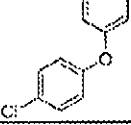
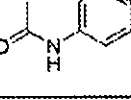
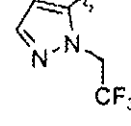
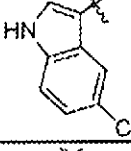
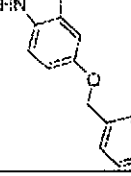
Ex #	A	///	BACE Activity ¹	IUPAC Name	Calc'd. Exact Mol. Wt.	Mass. Spec. (M+1)	HPLC RT (min) ²
1		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-ethoxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	394.2	395	2.066 ³
2		D	***	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-(4-methylphenoxy)benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	456.2	457	2.583 ³
3		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-[3-(4-methoxyphenoxy)benzyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	472.2	473	2.456 ³
4		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	483.2	484	2.003 ³
5		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-[(3,5-difluorophenoxy)methyl]benzyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	492.2	493	1.901 ³
6		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-[(6-hydroxypyridin-2-yl)methyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	367.2	368	1.595 ³
7		D	**	Racemic 3-[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-8-yl)methyl]benzonitrile	375.2	376	0.950 ³

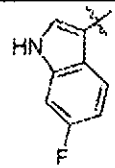
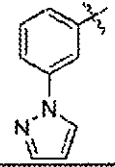
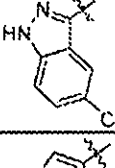
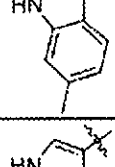
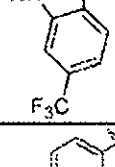
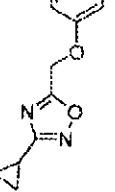
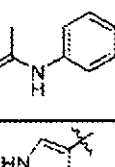
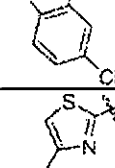
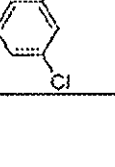
8		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(3-methoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	380.2	381	1.796 ³
9		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(2,4-dihydroxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	382.2	383	1.814 ³
10		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[(1-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	382.2	383	0.977 ³
11		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(1 <i>H</i> -indol-5-ylmethyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	389.2	390	1.669 ³
12		D	***	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	396.2	397	1.813 ³
13		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(4-fluoro-3-methoxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	398.2	399	1.845 ³
14		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(2-fluoro-5-methoxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	398.2	399	1.859 ³
15		D	***	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-chloro-4-hydroxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	400.1	401	0.938 ³
16		D	***	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	408.2	409	2.226 ³
17		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-(3-propoxybenzyl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	408.2	409	2.300 ³
18		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(3-isobutoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	422.2	423	2.483 ³

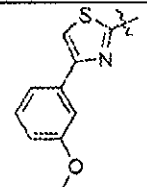
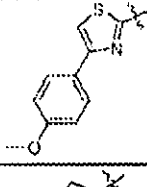
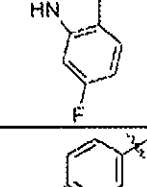
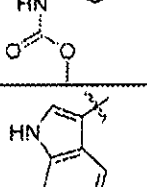
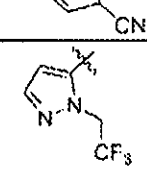
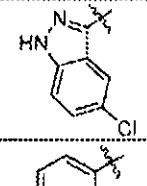
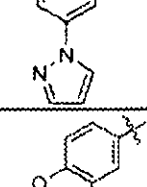
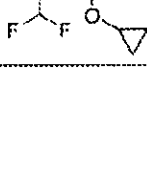
19		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-(3-pyridin-2-ylbenzyl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	427.2	428	1.970 ³
20		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(cyclopentyloxy)benzyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	434.2	435	2.470 ³
21		D	***	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-(4-methylpyridin-3-yl)benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	441.2	442	1.783 ³
22		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-(3-phenoxybenzyl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	442.2	443	1.530 ⁴
23		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(5-bromo-2-fluorobenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	446.1	447	2.009 ³
24		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	446.1	447	2.102 ³
25		D	**	Racemic 5-(3-((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-8-yl)methyl)phenyl)nicotinonitrile	452.2	453	1.981 ³
26		D	**	Racemic 4-(2-((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-8-yl)methyl)-1,3-thiazol-4-yl)benzonitrile	458.2	459	2.154 ³
27		D	**	Racemic 3-(2-((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-8-yl)methyl)-1,3-thiazol-4-yl)benzonitrile	458.2	459	2.173 ³
28		D	**	Racemic 3-((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-8-yl)methyl)-N-isopropylbenzenesulfonamide	471.2	472	1.852 ³

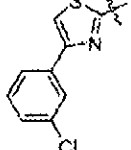
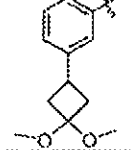
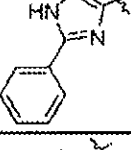
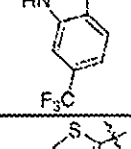
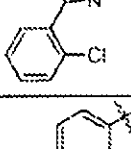
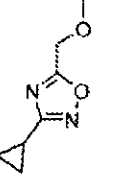
29		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(4-chlorophenoxy)benzyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	476.2	477	3.586 ⁶
30		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	495.2	496	2.457 ³
31		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(6-(ethylamino)pyridin-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	394.2	395	2.520 ⁰
32		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[(6-(propylamino)pyridin-3-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	408.2	409	1.610 ⁹
33		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-ethoxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	396.2	397	2.067 ³
34		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-(4-methylphenoxy)benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	458.2	459	2.582 ³
35		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-[3-(4-methoxyphenoxy)benzyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	474.2	475	3.413 ⁰
36		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	485.2	486	1.961 ³
37		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	368.2	369	2.485 ⁰
38		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-methylbenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	382.2	383	1.001 ³

39		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[(1-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	384.2	385	1.943 ⁵
40		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(1 <i>H</i> -indol-5-ylmethyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	391.2	392	1.685 ³
41		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)methyl)-2-hydroxybenzonitrile	393.2	394	1.780 ⁵
42		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	398.2	399	2.684 ⁷
43		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(2-fluoro-5-methoxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	400.2	401	1.861 ³
44		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-chloro-4-hydroxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	402.2	403	0.957 ³
45		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	410.2	411	2.222 ³
46		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-(3-propoxybenzyl)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	410.2	411	2.298 ³
47		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-butoxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	424.3	425	2.478 ³
48		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-(3-isobutoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	424.3	425	3.539 ⁶
49		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-(3-pyridin-3-ylbenzyl)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	429.2	430	2.888 ⁶
50		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(cyclopentyloxy)benzyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	436.3	437	2.468 ³

51		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-(4-methylpyridin-3-yl)benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	443.2	444	1.808 ⁵
52		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-(3-phenoxybenzyl)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	444.2	445	2.577 ⁵
53		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(5-bromo-2-fluorobenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	448.1	449	2.288 ⁵
54		S	*	Racemic 4-(2-((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)methyl)-1,3-thiazol-4-yl)benzonitrile	460.2	461	2.124 ³
55		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(4-chlorophenoxy)benzyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	478.2	479	2.615 ³
59		D	***	Racemic N-(4-((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-8-yl)methyl)phenyl)acetamide	407.2	408	1.978 ⁵
60		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-([1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	422.2	423	2.225 ⁵
61		D	**	Racemic 3-((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-8-yl)methyl)-1 <i>H</i> -indole-5-carbonitrile	414.2	415	1.797 ³
62		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-([5-(benzyloxy)-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	495.2	496	1.723 ³

63		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	407.2	408	2.024 ^d
64		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	416.2	417	1.985 ^d
65		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(5-chloro-1 <i>H</i> -indazol-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	424.1	425	2.038 ^d
66		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[(6-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	403.2	404	2.163 ^d
67		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[[6-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	457.2	458	2.501 ^d
68		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-[(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methoxy]benzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	488.2	489	2.316 ^d
69		S	**	Racemic N-(4-[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)methyl]phenyl)acetamide	409.2	410	1.964 ^d
70		S	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(5-chloro-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	425.2	426	2.185 ^d
71		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[[4-(3-chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	467.1	468	1.864 ^d

72		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-[[4-(3-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	463.2	464	2.36 ^d
73		D	**	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-[[4-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	463.2	464	2.335 ^d
74		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	409.2	410	2.019 ^d
75		S	*	Racemic methyl (4-[[[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]methyl]phenyl]carbamate	425.2	426	1.767 ^d
76		S	*	Racemic 3-[[[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]methyl]-1 <i>H</i> -indole-5-carbonitrile	416.2	417	1.793 ^d
77		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl]methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	424.2	425	2.157 ^d
78		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(5-chloro-1 <i>H</i> -indazol-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	426.2	427	2.024 ^d
79		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[3-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)benzyl]-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	418.2	419	1.982 ^d
80		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(cyclopropyloxy)-4-(difluoromethoxy)benzyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	472.2	473	2.394 ^d

81		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-([4-(3-chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one	469.1	470	1.779 ³
82		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(3,3-dimethoxycyclobutyl)benzyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	464.2	465	2.288 ³
83		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[(2-phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	416.2	417	1.747 ³
84		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[[6-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	459.2	460	2.562 ³
85		D	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-([4-(2-chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	467.1	468	2.479 ³
86		S	*	Racemic (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-[(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methoxy]benzyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	490.2	491	2.307 ³

¹ BACE activity Cell Free Assay IC₅₀: 1 nM to 1 μM ****, 1 μM to 10 μM ***, 10 μM to 100 μM**, 100 μM to 300 μM*

² HPLC conditions: Flow rate 0.8 mL/min; 50°C; column and gradient described in footnote for each value.

5 ³ Column: Ymc ODS-AQ, 2.0x50mm, 5 μm; Mobile phase A: 0.0375% TFA in water (v/v); Mobile phase B: 0.01875% TFA in acetonitrile (v/v);

Gradient:	
0 minutes	10% B
0.5 minutes	10% B
4 minutes	100% B
4.3 minutes	10% B
4.7 minutes	10% B

⁴ Column: Ymc ODS-AQ, 2.0x50mm, 5 μm; Mobile phase A: 0.0375% TFA in water (v/v); Mobile phase B: 0.01875% TFA in acetonitrile (v/v);

Gradient:	
0 minutes	25% B
0.5 minutes	25% B
4 minutes	100% B
4.3 minutes	25% B
4.7 minutes	25% B

⁵ Column: Ymc ODS-AQ, 2.0x50mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.0375% TFA in water (v/v); Mobile phase B: 0.01875% TFA in acetonitrile (v/v);

Gradient:	
0 minutes	1% B
0.6 minutes	5% B
4 minutes	100% B
4.3 minutes	1% B
4.7 minutes	1% B

5 ⁶ Column: Welch XB-C18, 2.1x50mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.05% NH₄OH in water (v/v); Mobile phase B: 100% acetonitrile;

Gradient:	
0 minutes	5% B
0.5 minutes	5% B
3.4 minutes	100% B
4.2 minutes	100% B
4.21 minutes	5% B
4.7 minutes	5% B

⁷ Column: Ymc ODS-AQ, 2.0x50mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.0375% TFA in water (v/v); Mobile phase B: 0.01875% TFA in acetonitrile (v/v);

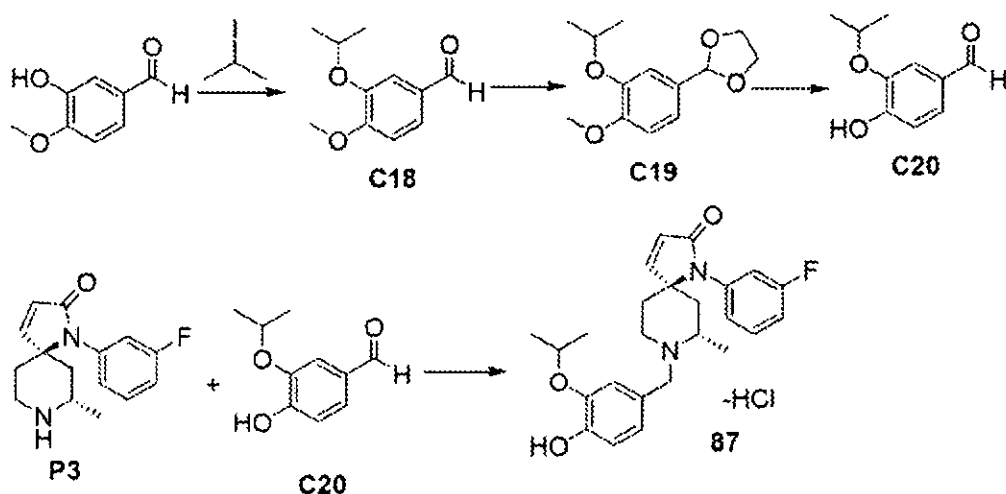
Gradient:	
0 minutes	0% B
1.0 minutes	5% B
4.0 minutes	70% B
4.1 minutes	0% B
4.7 minutes	0% B

10

Example 87

(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one hydrochloride (87)

Scheme 3



Step 1. Synthesis of 3-isopropoxy-4-methoxybenzaldehyde (C18). A solution of 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (5.00 g, 32.9 mmol) in dimethylformamide (100 mL) was treated with potassium carbonate (9.08 g, 65.7 mmol) and 2-iodopropane (6.57 mL, 65.7 mmol). The reaction was stirred for 4 hours and then additional 2-iodopropane (3.29 mL, 32.9 mmol) was added and the mixture was allowed to react for an additional hour. It was then poured into water and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with 1 N aqueous sodium hydroxide solution, then with saturated aqueous sodium chloride solution, dried, filtered and concentrated *in vacuo* to provide C18 as an oil. Yield: 4.60 g, 23.7 mmol, 72%. LCMS m/z 195.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 9.85 (s, 1H).

Step 2. Synthesis of 2-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane (C19). Ethylene glycol (99%, 2.63 mL, 47.4 mmol) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (97%, 75 mg, 0.38 mmol) were added to a solution of C18 (4.6 g, 23.7 mmol) in toluene (79 mL). The reaction flask was equipped with a Dean-Stark trap, and the contents were heated at reflux for 5 hours. The reaction was poured into aqueous potassium carbonate solution, and the organic layer was then washed an additional two times with aqueous potassium carbonate solution, and once with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried, filtered

and concentrated; NMR and LCMS revealed that the reaction was incomplete, so the product was resubjected to the reaction conditions, heating at reflux for 18 hours. The workup was repeated, to afford **C19** as an oil. Yield: 5.0 g, 21.0 mmol, 89%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (d, J=6.2 Hz, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.57 (septet, J=6.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H).

Step 3. Synthesis of 4-hydroxy-3-isopropoxybenzaldehyde (C20). Lithium wire (cut into small segments, 204 mg, 29.4 mmol) was added to a solution of chlorodiphenylphosphine (2.17 mL, 11.7 mmol) in tetrahydrofuran (18.7 mL), and the reaction was stirred for 1 hour. A solution of **C19** (2.00 g, 8.39 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was then added drop-wise to the dark red mixture, and the reaction was stirred for 2 hours. It was then filtered into an aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with diethyl ether (3 x 15 mL); the combined organic layers were washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution, and the aqueous layers were combined and cooled in an ice bath. This aqueous phase was acidified with concentrated aqueous hydrochloric acid. The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL) and these three organic layers were combined and washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried and concentrated *in vacuo* to give **C20** as an oil. Yield: 740 mg, 4.11 mmol, 49%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (d, J=6.0 Hz, 6H), 4.73 (septet, J=6.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 9.82 (s, 1H).

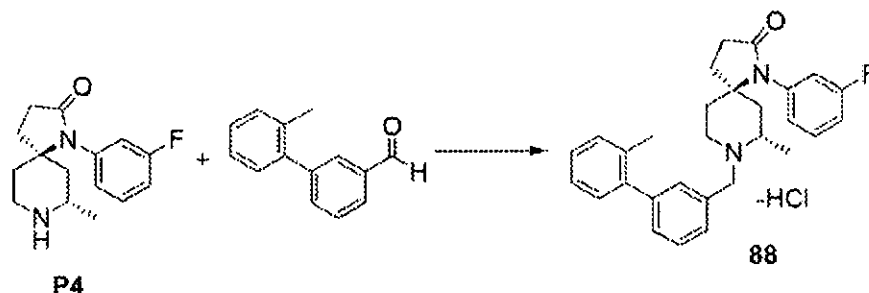
Step 4. Synthesis of 87. Compound **C20** (20.7 mg, 0.115 mmol) in dichloroethane (0.5 mL) was combined with a solution of **P3** (20 mg, 0.077 mmol) in dichloroethane (0.4 mL). Acetic acid (4 µL, 0.07 mmol) was added. After 5 hours of stirring, the reaction was treated with sodium triacetoxyborohydride (32.6 mg, 0.154 mmol), and the reaction mixture was allowed to stir for 18 hours. Aqueous sodium bicarbonate solution was then added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL), and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (Gradient: 20% - 70% ethyl acetate in heptane) to provide the free base of **87** as an oil. Yield: 7.8 mg, 0.018 mmol, 23%. LCMS *m/z* 425.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (d, J=6.8

- 60 -

Hz, 3H), 1.33 (2 overlapping doublets, $J=6.0$, 6.0 Hz, 6H), 1.59 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J=13.1$, 9.8 , 4.1 Hz, 1H), 2.11 (dd, $J=13.3$, 5.1 Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J=12.5$, 5.3 , 4.3 Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J=12.7$, 9.8 , 3.0 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.35 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.52 (septet, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 6.23 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J=9.5$, 2.2 , 2.2 Hz, 1H), 6.95 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J=8.4$, 8.4 , 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3). Not all of the expected signals were observed. δ 15.16, 22.06, 22.12, 33.63, 40.34, 43.96, 51.00, 57.80, 71.47, 113.62, 113.95, 115.60 (d, $J=21$ Hz), 118.12 (d, $J=22$ Hz), 121.48, 124.93, 126.60 (d, $J=3$ Hz), 130.38 (d, $J=9$ Hz), 144.41, 145.61, 153.60. The hydrochloride salt was prepared by dissolving the free base of **87** in diethyl ether and treating the solution with a 1.0 M solution of hydrochloric acid in ether, followed by concentration *in vacuo*. Compound **87** was obtained as a solid. Yield: 8.6 mg, 0.18 mmol, 100%.

Example 88

(5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[(2'-methylbiphenyl-3-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one hydrochloride (**88**)



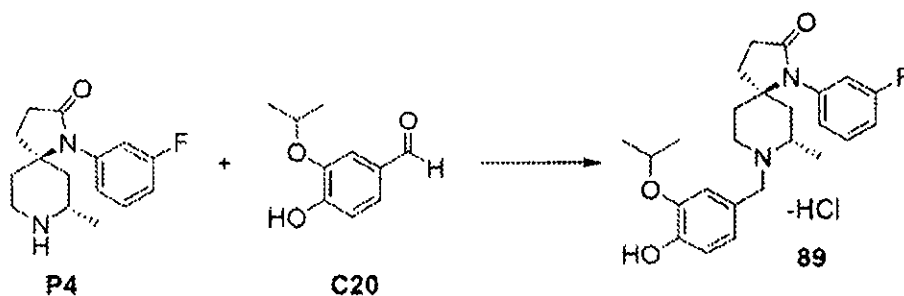
Compound **88** was prepared according to the general procedure for the synthesis of **87** in Example 87, except that **P4** and 2'-methylbiphenyl-3-carbaldehyde were used instead of **P3** and **C20**, to provide the free base of **88** as an oil. Yield: 16.5 mg, 0.037 mmol, 48%. LCMS m/z 443.2 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.04 (dd, $J=13.2$, 5.4 Hz, 1H), 2.13 (ddd, $J=12.4$, 9.5 , 9.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (ddd, $J=12.7$, 8.8 , 3.9 Hz, 1H), 2.49 (ddd, $J=12.4$, 4.4 , 4.4 Hz, 1H), 2.53-2.69 (m, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.51 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J=9.3$, 2.1 , 2.1 Hz, 1H), 6.92 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J=8.4$, 8.4 , 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 7H), 7.33

- 61 -

(dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=8.0, 8.0, 6.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.79, 20.36, 29.80, 33.40, 34.42, 42.57, 43.63, 51.52, 58.13, 64.03, 115.45 (d, $J=20$ Hz), 117.90 (d, $J=22$ Hz), 125.69, 126.30 (d, $J=3$ Hz), 126.99, 127.15, 127.76, 127.89, 129.49, 129.68, 130.18 (d, $J=9$ Hz), 130.28, 135.17, 138.00, 138.08, 138.56, 141.71 (d, $J=6$ Hz), 162.76 (d, $J=248$ Hz), 175.01. The hydrochloride salt was prepared by dissolving the free base of **88** in diethyl ether and treating the solution with a 1.0 M solution of hydrochloric acid in ether, followed by concentration *in vacuo*. Compound **57** was obtained as a solid. Yield: 18 mg, 0.037 mmol, 100%.

Example 89

10 (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one hydrochloride (**89**)

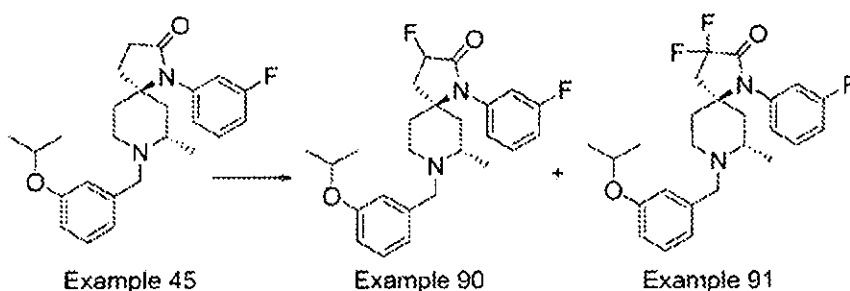


Synthesis of **89**. Compound **89** was prepared according to the general procedure for the synthesis of **87** in Example 87, except that **P4** was used instead of **P3**, to provide the free base of **89** as an oil. Yield: 26 mg, 0.060 mmol, 40%. LCMS m/z 427.1 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.56 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.00 (dd, $J=13.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J=12.4, 9.5, 9.5$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J=12.7, 8.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J=12.4, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.51-2.63 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.38 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.51 (septet, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=9.4, 2.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J=8.4, 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.0, 8.0, 6.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) Not all of the expected signals were observed. δ 13.70, 22.03, 22.11, 29.84, 33.45, 34.51, 42.54, 43.27, 51.27, 57.86, 64.12, 71.42, 113.54, 113.88, 115.38 (d, $J=21$ Hz), 117.91 (d, $J=22$ Hz), 121.36, 126.40 (d, $J=3$ Hz), 130.15 (d, $J=9$ Hz), 144.41, 145.52, 175.05. The hydrochloride salt was prepared by dissolving the

free base of **89** in diethyl ether and treating the solution with a 1.0 M solution of hydrochloric acid in ether, followed by concentration *in vacuo*. Compound **89** was obtained as a solid. Yield: 28 mg, 0.060 mmol, 100%.

Example 90 and 91

- 5 Racemic (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-3-fluoro-1-(3-fluorophenyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, formate salt (**90**) and Racemic (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-3,3-difluoro-1-(3-fluorophenyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, formate salt (**91**)



- 10 A flame-dried flask under a nitrogen atmosphere was charged with dry THF (5 mL) and diisopropylamine (106 mg, 1.05 mmol) and was cooled to -78 °C in a dry ice-acetone bath. *n*-BuLi (0.37 mL, 0.93 mmol) was added dropwise, then the solution was warmed to -55°C for 1 h and then cooled back to -78°C. A solution of Example 45 (240 mg, 0.58 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise,
- 15 then the resulting mixture was stirred for 45 min at -78°C and allowed to warm to -55°C. A solution of (PhSO₂)₂NF (276 mg, 0.87 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 1 h at -55°C. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl (10 mL) and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc (10 mL) and water (10 mL). After
- 20 separating layers, the aqueous layer was re-extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and evaporated to give crude product, which was purified by preparative HPLC to obtain **Example 90** (25 mg, 10%) as a white solid and **Example 91** (58 mg, 22%) as a white solid.

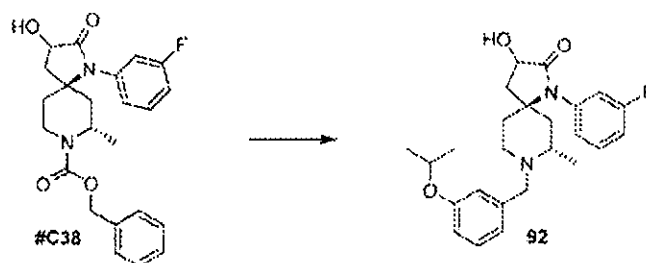
- Example 90:** ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.51-7.45 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.78-6.74 (d, 3H), 5.31-5.15 (m, 1H), 4.56-4.50 (s, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 2.94-2.47 (m, 5H), 2.11-1.73 (d, 4H), 1.28-1.21 (d, 6H), 1.22-1.18
- 25

(t, 3H). HPLC Column YMC ODS-AQ (0.46 x 5cm x 5 μ m), RT = 1.99 min, Mobile Phase 10% MeCN (0.1%TFA) in water to 80% MeCN (0.1% TFA) in water. LCMS m/z 429.4 (M+1).

Example 91: ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.09-7.06 (d, 2H), 6.78-6.75 (m, 3H), 4.55-4.51 (s, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.76-2.66 (d, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.84-1.77 (d, 2H), 1.28-1.26 (d, 6H), 1.19-1.18 (d, 3H). HPLC Column YMC ODS-AQ (0.46 x 5cm x 5 μ m), RT = 2.12 min, Mobile Phase 10% MeCN (0.1%TFA) in water to 80% MeCN (0.1% TFA) in water. LCMS m/z 447.4 (M+1).

Example 92

Racemic (3R/S,5R,7S)(3R/S,5S,7R)-1-(3-fluorophenyl)-3-hydroxy-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, hydrochloride salt (92)



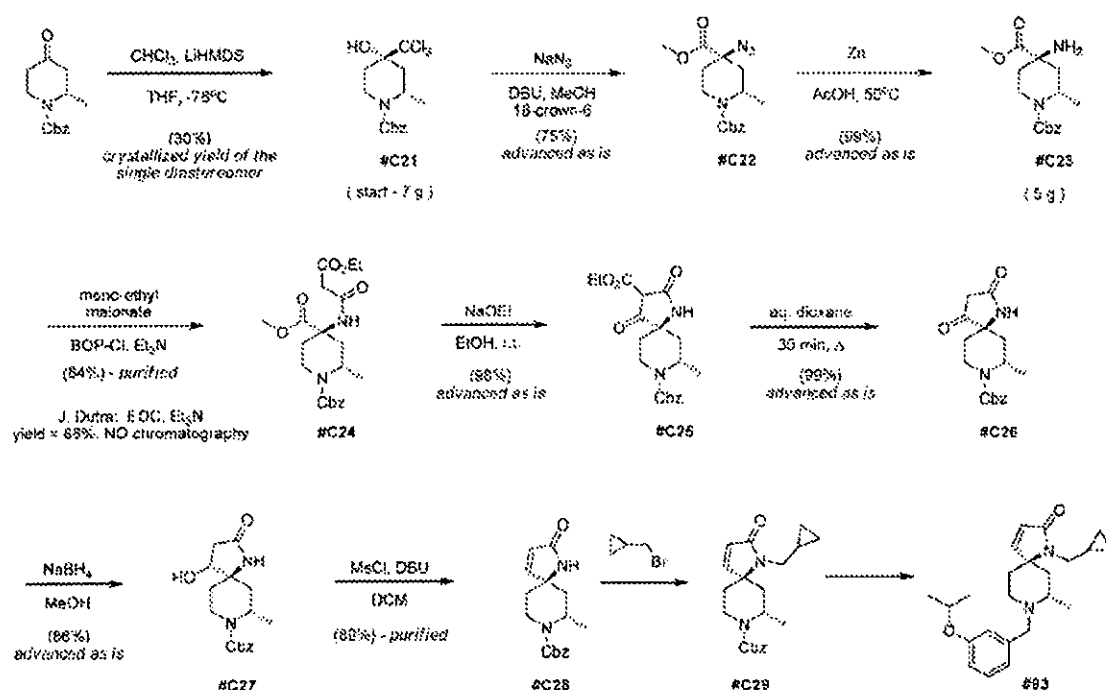
Compound #C38 was hydrogenated according to the procedure described in Preparation 4. The deprotected material [LCMS m/z 279.4 (M+1)] was then converted to the title product by reaction with 3-isopropoxybenzaldehyde, using the general method described for preparation of 87 in Example 87, except that the gradient for chromatography was 0% to 5% methanol in dichloromethane. The free base was isolated as a colorless oil, estimated by ^1H NMR to be comprised of a roughly 3:2 mixture of diastereomers at the carbon bearing the hydroxy group. Yield: 9 mg, 0.02 mmol, 15%. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3): δ 1.12 (d, $J=6.9$ Hz) and 1.17 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.29 and 1.35 (2 d, $J=6.0$ Hz) and 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, total 6H), 1.56-2.84 (m, 8H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.49 (AB quartet, $J_{AB}=13.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=75.6$ Hz) and 3.50 (AB quartet, $J_{AB}=13.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=25.7$ Hz, total 2H), 4.46-4.64 (m, 2H), 6.73-6.80 (m, 3H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H).

LCMS m/z 427.1 (M+1). Conversion to the hydrochloride salt as in Example 87 provided 3.6 mg of the title product.

Example @93

(5R,7S)-1-(Cyclopropylmethyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (#93)

5



Step 1. Synthesis of benzyl (2S,4S)-4-hydroxy-2-methyl-4-

(trichloromethyl)piperidine-1-carboxylate (#C21). Chloroform (4.06 mL, 50.7 mmol) was added to a mixture of benzyl (2S)-2-methyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate (98.5%, 4.24 g, 16.9 mmol) and magnesium chloride (4.83 g, 50.7 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (45 mL), and the reaction mixture was cooled in a dry ice/acetone bath. Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1 M in tetrahydrofuran, 25.4 mL, 25.4 mmol) was added drop-wise over 30 minutes, while keeping the internal temperature of the reaction below -72°C . The reaction was stirred at -72 to -77°C for 4 hours, then allowed to warm to -15°C by transferring the flask to a wet ice-methanol bath. After one hour at -15°C , the reaction was slowly quenched with water (25 mL), then partitioned between water (75 mL) and ethyl acetate (150 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL), and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (75 mL), dried over

45
magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in diethyl ether (30 mL), which caused a white precipitate to form; this mixture was stirred for 18 hours. The solid was collected by filtration and rinsed with cold diethyl ether (10 mL) to provide #C21 as a white solid. The relative configuration
5 of the methyl and hydroxy groups was determined by single-crystal X-ray crystallographic analysis of a sample prepared in an analogous manner; that sample was crystallized from acetonitrile-water. Yield: 2.95 g, 8.05 mmol, 48%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, presumed to be a mixture of rotamers) δ 1.27 and 1.28 (2 d, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.81-1.96 (m, 3H), 2.07-2.15 (m, 1H), 3.09-3.25 (m, 1H), 3.95-4.03
10 (m, 1H), 4.44-4.53 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H).

Step 2. Synthesis of 1-benzyl 4-methyl (2*S*,4*R*)-4-azido-2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (#C22). A suspension of benzyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-2-methyl-4-(trichloromethyl)piperidine-1-carboxylate (#C21) (18.00 g, 49.09 mmol), 18-crown-6 ether (2.00 g, 7.57 mmol) and sodium azide (98%, 9.00 g, 136 mmol) in methanol
15 (130 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (98%, 24.0 mL, 157 mmol) was then added over ten minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Most of the methanol was removed *in vacuo*, and the residue was diluted with water (200 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 250 mL). The combined organic extracts were washed with
20 water (150 mL), washed with saturated aqueous sodium chloride solution (150 mL) and dried over magnesium sulfate. After filtration and removal of solvent under reduced pressure, #C22 was obtained as a light yellow oil. Yield: 15.8 g, 47.5 mmol, 97%. APCI *m/z* 333.3 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.60 (ddd, *J*=13.5, 12.5, 5.3 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J*=13.6, 6.1 Hz, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H), 3.16 (ddd, *J*=14.3, 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (br ddd, *J*=14, 5, 3 Hz, 1H), 4.45-4.53 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 5H).

Step 3. Synthesis of 1-benzyl 4-methyl (2*S*,4*R*)-4-amino-2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (#C23). Zinc dust (99%, 4.76 g, 72 mmol) was added to a solution
30 of 1-benzyl 4-methyl (2*S*,4*R*)-4-azido-2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (#C22) (4.8 g, 14.4 mmol) in acetic acid (35 mL) and tetrahydrofuran (35 mL), and the reaction mixture was heated at 50 °C for 4 hours. After cooling to room temperature,

the mixture was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to remove most of the solvents. The residue was diluted with ethyl acetate, washed several times with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, then washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to provide **#C23** as a light yellow oil, which was taken to the next step. Yield: 4.4 g, 14.4 mmol, quantitative. LCMS m/z 307.5 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.44 (ddd, $J=13.2, 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J=13.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.15-2.26 (m, 4H), 3.16 (ddd, $J=14.1, 12.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.05 (br ddd, $J=14, 5, 3$ Hz, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 5.14 (AB quartet, $J_{AB}=12.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=5.5$ Hz, 2H), 7.29-7.39 (m, 5H).

Step 4. Synthesis of 1-benzyl 4-methyl (2S,4R)-4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)amino]-2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (**#C24**). *N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI, 98%, 3.58 g, 18.3 mmol) was added to a solution of 1-benzyl 4-methyl (2S,4R)-4-amino-2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (**#C23**) (5.10 g, 16.6 mmol), 3-ethoxy-3-oxopropanoic acid (96%, 2.25 mL, 18.3 mmol) and triethylamine (99%, 4.69 mL, 33.3 mmol) in dichloromethane (50 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. An additional 0.1 equivalent of EDCI and 3-ethoxy-3-oxopropanoic acid were added, and stirring was continued for 1 hour. Solvents were removed *in vacuo*, and the residue was diluted with ethyl acetate, washed twice with 0.5 N aqueous hydrochloric acid, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water, and saturated aqueous sodium chloride solution. After drying over magnesium sulfate, the mixture was filtered, and the filtrate concentrated under reduced pressure to provide **#C24** as a viscous, light yellow oil, which was used without further purification. Yield: 7.3 g, >16.6 mmol, quantitative. LCMS m/z 421.5 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.68 (ddd, $J=14.0, 12.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.07 (br dd, half of ABX system, $J=13.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.17 (dd, half of ABX system, $J=13.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.34 (ddd, $J=14.2, 12, 4.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.02 (br ddd, $J=14, 6, 2$ Hz,

- 67 -

1H), 4.10-4.24 (m, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 5.14 (AB quartet, $J_{AB}=12.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=6.0$ Hz, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.56 (br s, 1H).

Step 5. Synthesis of 8-benzyl 3-ethyl (5R,7S)-7-methyl-2,4-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-3,8-dicarboxylate (#C25). Sodium ethoxide powder (95%, 1.41 g, 19.7 mmol) was added to a solution of 1-benzyl 4-methyl (2S,4R)-4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)amino]-2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (#C24) (6.90 g, 16.4 mmol) in methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. The reaction was quenched with acetic acid (2 mL), and most of the ethanol was removed *in vacuo*. The residue was diluted with ethyl acetate, then washed with 0.2 N aqueous hydrochloric acid, water, and saturated aqueous sodium chloride solution. After drying over magnesium sulfate, the mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to afford #C25 as a white foam whose NMR data indicated a mixture of diastereomers, which was taken to the next step without purification. Yield: 6.4 g, 16 mmol, 98%. LCMS m/z 389.5 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.30 (m, 3H), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.76-1.92 (m, 3H), 2.18 (ddd, $J=14.2, 5.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 5.11-5.22 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H).

Step 6. Synthesis of benzyl (5R,7S)-7-methyl-2,4-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (#C26). 8-Benzyl 3-ethyl (5R,7S)-7-methyl-2,4-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-3,8-dicarboxylate (#C25) (6.30 g, 16.2 mmol) was dissolved in dioxane (90 mL) and water (10 mL) and heated at reflux for 1 hour. After cooling to room temperature, the reaction was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford #C26 as a light yellow foam. Yield: 5.13 g, 16.2 mmol, quantitative. LCMS m/z 317.5 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.74-1.89 (m, 3H), 2.13 (ddd, $J=14.1, 5.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.06 (AB quartet, $J_{AB}=22.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=38.5$ Hz, 2H), 3.25 (ddd, $J=14.2, 11.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.07 (br ddd, $J=14, 7, 2$ Hz, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 5.16 (AB quartet, $J_{AB}=12.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=18.2$ Hz, 2H), 6.70 (br s, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H).

Step 7. Synthesis of benzyl (5R,7S)-4-hydroxy-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (#C27). Sodium borohydride (98%, 915 mg, 23.7 mmol) was added to a solution of benzyl (5R,7S)-7-methyl-2,4-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (#C26) (5.00 g, 15.8 mmol) in methanol (100 mL) and the reaction was allowed to stir at room temperature for 18 hours. After the addition of more sodium borohydride (300 mg, 7.8 mmol), the reaction was stirred for one hour, then quenched with acetic acid (5.5 mL, 96 mmol) and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with 0.2 N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water, and saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to provide #C27 as a viscous, colorless oil that was a mixture of diastereomers. Yield: 4.6 g, 14.4 mmol, 91%. LCMS *m/z* 319.5 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.28 (m, 3H), 1.56-1.81 (m, 3H), 2.06-2.11 and 2.24-2.36 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H), 3.04-3.20 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.31-4.47 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 2H), 6.21 and 6.35 (2 br s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H).

Step 8. Synthesis of benzyl (5R,7S)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C28). Methanesulfonyl chloride (99.5%, 1.16 mL, 14.9 mmol) was added to a solution of benzyl (5R,7S)-4-hydroxy-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (#C27) (4.30 g, 13.5 mmol). After addition of triethylamine (99%, 2.47 mL, 17.5 mmol), the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. At this point, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (98%, 2.68 mL, 17.6 mmol) was added, and stirring was continued for 3 hours. Additional 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.48 mL, 9.53 mmol) was added, and the reaction was allowed to continue for 1 hour. Most of the solvent was removed *in vacuo*, and the residue was diluted with ethyl acetate, washed with 0.5 N aqueous hydrochloric acid, then with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water, and saturated aqueous sodium chloride solution. The aqueous layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure, and the crude product was purified by chromatography on silica gel (Eluant: 10% methanol in ethyl acetate) to afford the product as a light yellow foam. Yield: 3.4 g, 11.3 mmol, 84%. LCMS *m/z*

301.4 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.62 (ddd, J=13.7, 3.4, 1.6 Hz, 1H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.87 (ddd, J=13.5, 12.4, 5.2 Hz, 1H), 2.04 (dd, J=13.7, 6.6 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J=14.3, 12.3, 3.6 Hz, 1H), 4.18 (br ddd, J=14, 5, 3 Hz, 1H), 4.52-4.60 (m, 1H), 5.16 (AB quartet, J_{AB}=12.4 Hz, Δν_{AB}=9.8 Hz, 2H), 6.07 (dd, J=5.9, 1.7 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 7.32-7.41 (m, 6H).

Step 9. Synthesis of benzyl (5R,7S)-1-(cyclopropylmethyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C29). A solution of benzyl (5R,7S)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C28) (45 mg, 0.15 mmol) in tetrahydrofuran (0.3 mL) was added to a suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 6.6 mg, 0.16 mmol) in tetrahydrofuran (0.3 mL). The reaction was stirred for 20 minutes after gas evolution ceased, then treated with a solution of (bromomethyl)cyclopropane (33.6 mg, 0.249 mmol) in tetrahydrofuran (0.3 mL). The reaction was heated to 60 °C for 20 minutes, at which time sodium iodide (< 5 mg) and 15-crown-5 ether (1 drop from a Pasteur pipette, < 5 mg) were added. The reaction mixture was maintained at 60 °C for an additional 6 hours, then at room temperature for 18 hours. Solvent was removed under a stream of nitrogen, and the residue was partitioned between water (1.5 mL) and ethyl acetate (3 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification was effected by chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 10% methanol in dichloromethane) to provide the product as a thick gray oil. Yield: 52 mg, 0.147 mmol, 98%. LCMS *m/z* 355.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.30-0.34 (m, 2H), 0.49-0.54 (m, 2H), 0.99-1.09 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.3-1.39 (br m, 1H), 1.42-1.54 (br m, 1H), 1.97-2.09 (br m, 1H), 2.28 (dd, J=13.8, 6.5 Hz, 1H), 3.08-3.24 (m, 3H), 4.16-4.35 (br m, 1H), 4.61-4.81 (br m, 1H), 5.13-5.21 (m, 2H), 6.19 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.47 (d, J=6.2 Hz, 1H).

Step 10. Synthesis of (5R,7S)-1-(cyclopropylmethyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (#93). Benzyl (5R,7S)-1-(cyclopropylmethyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C29) (48 mg, 0.14 mmol) was dissolved in a freshly prepared solution of trimethylsilyl iodide (0.17 M in acetonitrile, 1.0 mL, 0.17 mmol), and the resulting

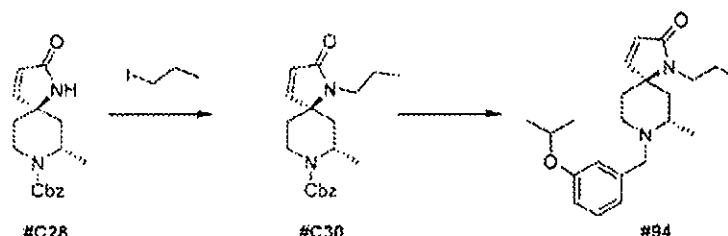
- 70 -

solution was stirred at room temperature for 8 hours. Purification was carried out by loading the reaction mixture directly onto a mixed-mode cation-exchange (MCX) solid-phase extraction column. The column was flushed with dichloromethane (5 mL), and the product was then eluted using a 2 M solution of ammonia in methanol (5 mL). The eluant was concentrated *in vacuo* to afford the deprotected intermediate. LCMS *m/z* 221.1 (M+1). This material was mixed with acetonitrile (1 mL) and potassium carbonate (62.8 mg, 0.45 mmol). After addition of 1-(bromomethyl)-3-isopropoxybenzene (which may be prepared from 3-isopropoxybenzaldehyde using the general procedure reported by A. van Oeveren *et al.*, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5999-6007) (68.7 mg, 0.300 mmol), the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then loaded onto an MCX cartridge containing a small amount of Celite on top of the packing material, to assist in removing solids. The cartridge was flushed with dichloromethane (5 mL), and the filtered solids and Celite were manually removed from the cartridge. The product was eluted using a 2 M solution of ammonia in methanol (5 mL), and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative silica thin layer chromatography (Eluant: 5% acetonitrile in ethyl acetate); the product band was extracted with 2:1 ethyl acetate: methanol (15 mL) and filtered. After removed of solvent under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate (3 mL), passed through a nylon filter (0.2 μ m) and reconcentrated to provide the product as a gray/off-white semi-solid. Yield: 24.8 mg, 0.067 mmol, 48%. LCMS *m/z* 369.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.35-0.40 (m, 2H), 0.49-0.54 (m, 2H), 1.05-1.13 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.35 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 2.11 (ddd, *J*=12, 12, 5 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J*=13.1, 5.5 Hz, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.19-3.35 (m, 3H), 3.62 (AB quartet, *J*_{AB}=13.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ =8.3 Hz, 2H), 4.58 (septet, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.23 (dd, *J*=8, 8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=6.0 Hz, 1H).

Example @94

(5*R*,7*S*)-8-(3-Isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-propyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one

(#94)

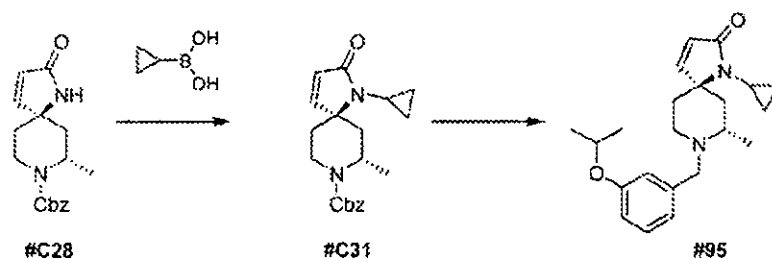


Step 1. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-7-methyl-2-oxo-1-propyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (**#C30**). The title product was prepared according to the general procedure for the synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(cyclopropylmethyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (**#C29**) in Example @93, except that 1-iodopropane was used in place of (bromomethyl)cyclopropane, the reaction was heated at 60 °C for 22 hours, and sodium iodide and 15-crown-5 ether were not used. In this case, the crude product, obtained as a thick gray oil, was taken directly on to the next step. LCMS *m/z* 343.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃). partial spectrum: δ 0.91 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 2.21 (dd, *J*=13.5, 6.6 Hz, 1H), 5.12-5.20 (m, 2H), 6.17 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.45 (d, *J*=6.2 Hz, 1H).

Step 2. Synthesis of (5*R*,7*S*)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-propyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (**#94**). The title compound was prepared according to the procedure described for the synthesis of **#93** in Example @93, except that benzyl (5*R*,7*S*)-7-methyl-2-oxo-1-propyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (**#C30**) was used instead of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(cyclopropylmethyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (**#C29**). The product was obtained as a thick yellow oil. Yield: 14.3 mg, 0.040 mmol, 27% over 2 steps. LCMS *m/z* 357.6 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.33-1.38 (m, 1H), 1.36 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.41-1.47 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.00 (ddd, *J*=12.9, 10.7, 4.6 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J*=13.2, 5.4 Hz, 1H), 2.59-2.73 (m, 2H), 3.22-3.34 (m, 3H), 3.62 (AB quartet, *J*_{AB}=13.6 Hz, Δ*v*_{AB}=21.7 Hz, 2H), 4.58 (septet, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.80 (br dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.23 (dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=6.2 Hz, 1H).

Example @95

(5*R*,7*S*)-1-Cyclopropyl-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, trifluoroacetate salt (#95)



5 Step 1. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-cyclopropyl-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C31). Benzyl (5*R*,7*S*)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C28) was converted into the title product by reaction with cyclopropylboronic acid, according to the method of S. Bénard *et al.*, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6441-6444. Purification was carried out by silica gel chromatography (Eluant: ethyl acetate) to provide the product as an oil. Yield: 18 mg, 0.053 mmol, 31%. LCMS *m/z* 341.3 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78-0.99 (m, 4H), 1.27-1.3 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.36-1.46 (br m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.19-2.30 (br m, 1H), 2.55 (br dd, *J*=13, 7 Hz, 1H), 3.07-3.17 (br m, 1H), 4.17-4.35 (br m, 1H), 4.66-4.80 (br m, 1H), 5.13-5.23 (m, 2H), 6.14 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.44 (d, *J*=6.2 Hz, 1H).

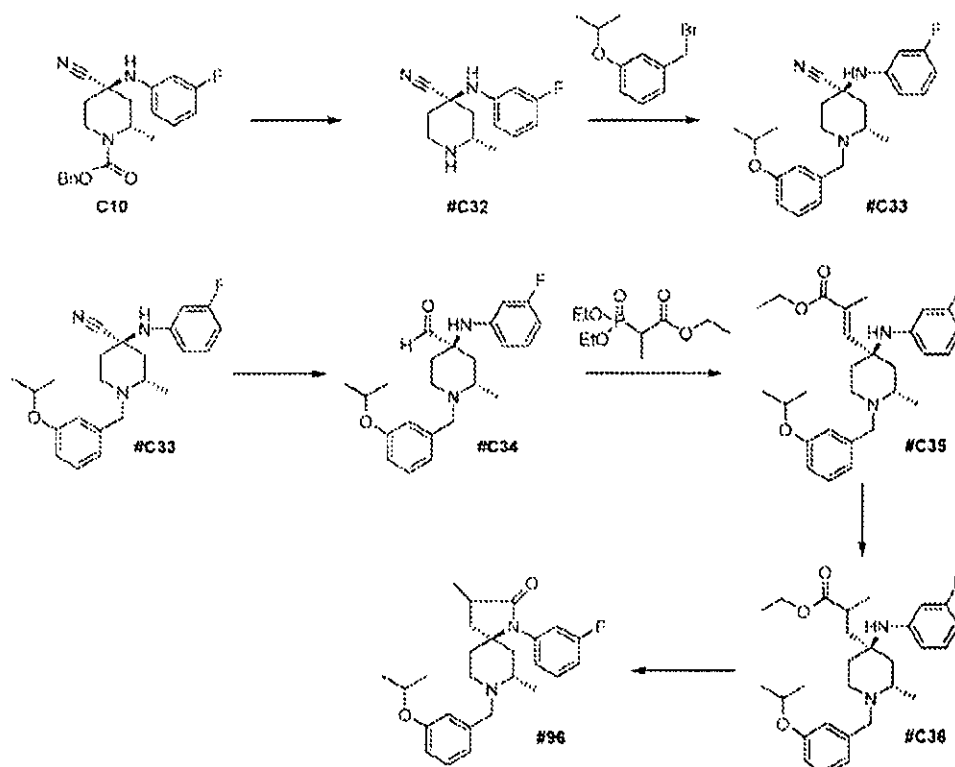
20 Step 2. Synthesis of (5*R*,7*S*)-1-cyclopropyl-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, trifluoroacetate salt (#95). The title compound was prepared according to the procedure described for the synthesis of #93 in Example @93, except that benzyl (5*R*,7*S*)-1-cyclopropyl-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C31) was used instead of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(cyclopropylmethyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C29), the removal of the protecting group was carried out over 18 hours rather than 8 hours, and strong cation exchange (SCX) solid-phase extraction columns were used rather than MCX columns. The final purification was carried out via reversed-phase HPLC (Column: C₁₈; Mobile phase A: 0.1% TFA in water (v/v); Mobile phase B: 0.1% TFA in acetonitrile (v/v); Gradient: 5% B to 100% B) to afford the title product as an oil. Yield: 7 mg, 0.015 mmol, 9% over 2 steps. LCMS *m/z* 355.2 (*M*+1). ¹H

- 73 -

NMR (400 MHz, CD₃OD), partial spectrum: δ 0.81-1.01 (br m, 4H), 1.33 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.62 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.65-1.74 (br m, 1H), 3.46-3.60 (br m, 2H), 4.67 (septet, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.03-7.23 (m, 4H), 7.41 (dd, $J=7.9, 7.9$ Hz, 1H).

Example @96

5 (5*R*,7*S*)-1-(3-Fluorophenyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-3,7-dimethyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, hydrochloride salt (#96)



Step 1. Synthesis of (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-4-carbonitrile (#C32). Benzyl (2*S*,4*R*)-4-cyano-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-1-carboxylate (C10) (4.0 g, 11 mmol) was dissolved in methanol (100 mL) and treated with a suspension of palladium hydroxide on carbon (20% by weight, 540 mg, 0.77 mmol) in ethyl acetate (10 mL). The reaction mixture was shaken under 40 psi of hydrogen for 4 hours, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified by chromatography on silica gel (Gradient: 50% to 100% ethyl acetate in heptane, followed by 10% methanol in ethyl acetate), to afford the product as a clear yellow oil. Yield: 1.85 g, 7.93 mmol, 72%. LCMS m/z 234.0 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.43 (br s, 1H), 1.73 (dd,

- 74 -

$J=13.7$, 11.5 Hz, $1H$), 2.03 (ddd, $J=13.8$, 8.6 , 8.6 Hz, $1H$), $2.30-2.38$ (m, $2H$), $2.90-3.01$ (m, $3H$), 3.78 (br s, $1H$), $6.56-6.64$ (m, $2H$), 6.66 (ddd, $J=8.1$, 2.3 , 0.8 Hz, $1H$), 7.20 (ddd, $J=8.2$, 8.1 , 6.7 Hz, $1H$).

Step 2. Synthesis of (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-(3-isopropoxybenzyl)-2-methylpiperidine-4-carbonitrile (#C33). (2*S*,4*R*)-4-[(3-Fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-4-carbonitrile (#C32) (4.20 g, 18.0 mmol), 1-(bromomethyl)-3-isopropoxybenzene (4.95 g, 21.6 mmol) and cesium carbonate (99%, 14.2 g, 43.1 mmol) were combined in acetonitrile (90 mL) and stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate, and washed with water, then with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification was effected by chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 20% ethyl acetate in heptane), providing the product as a solid. Yield: 4.60 g, 12.1 mmol, 67%. The characterization data was obtained on a sample derived from a similar reaction.

LCMS m/z 382.0 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (d, $J=6.2$ Hz, $3H$), 1.35 (d, $J=6.0$ Hz, $6H$), 2.02-2.32 (m, $5H$), 2.56-2.71 (m, $2H$), 3.06 (d, $J=13.4$ Hz, $1H$), 3.80 (br s, $1H$), 4.07 (d, $J=13.4$ Hz, $1H$), 4.57 (septet, $J=6.0$ Hz, $1H$), 6.55-6.66 (m, $3H$), 6.77-6.88 (m, $3H$), 7.16-7.24 (m, $2H$).

Step 3. Synthesis of (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-(3-isopropoxybenzyl)-2-methylpiperidine-4-carbaldehyde (#C34). Diisobutylaluminum hydride (98%, 1.5 M solution in toluene, 5.8 mL, 8.5 mmol) was added drop-wise to a solution of (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-(3-isopropoxybenzyl)-2-methylpiperidine-4-carbonitrile (#C33) (2.20 g, 5.77 mmol) at -78 °C. The reaction was stirred at -78 °C for 1 hour, then warmed to 0 °C for 1 hour, then warmed to room temperature for 1 hour. Aqueous ammonium chloride solution and 1 N hydrochloric acid were added until the reaction mixture was acidic (pH around 5). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic layers were dried, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane), providing the product as an oil. Yield: 730 mg, 1.90 mmol, 33%. LCMS m/z 385.0 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (d, $J=6.0$ Hz, $3H$), 1.36 (d, $J=6.0$

Hz, 6H), 1.71 (dd, $J=13.6, 11.7$ Hz, 1H), 1.86-1.96 (m, 3H), 2.15 (br ddd, $J=11.9, 11.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.76 (br ddd, $J=12, 3, 3$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.58 (septet, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.25 (ddd, $J=11.3, 2.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J=8.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.44 (ddd, $J=8.3, 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.08 (ddd, $J=8.1, 8.1, 6.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=7.9, 7.9$ Hz, 1H), 9.63 (s, 1H).

Step 4. Synthesis of ethyl 3-[(2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-(3-isopropoxybenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl]-2-methylacrylate (#C35). Ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)propanoate (0.122 mL, 0.560 mmol) was added drop-wise to a mixture of sodium hydride (60% in oil, 20.6 mg, 0.515 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (0.9 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction was warmed to room temperature. (2*S*,4*R*)-4-[(3-Fluorophenyl)amino]-1-(3-isopropoxybenzyl)-2-methylpiperidine-4-carbaldehyde (#C34) (180 mg, 0.47 mmol) in minimal 1,2-dimethoxyethane was added drop-wise, and the reaction was stirred for an additional 3 hours. After addition of water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 10% to 40% ethyl acetate in heptane) afforded the title product as an oil. Yield: 85 mg, 0.18 mmol, 38%. LCMS m/z 469.1 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), characteristic signals: δ 1.18 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.94 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 3.04 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.04 (ddd, $J=8.1, 8.1, 6.8$ Hz, 1H).

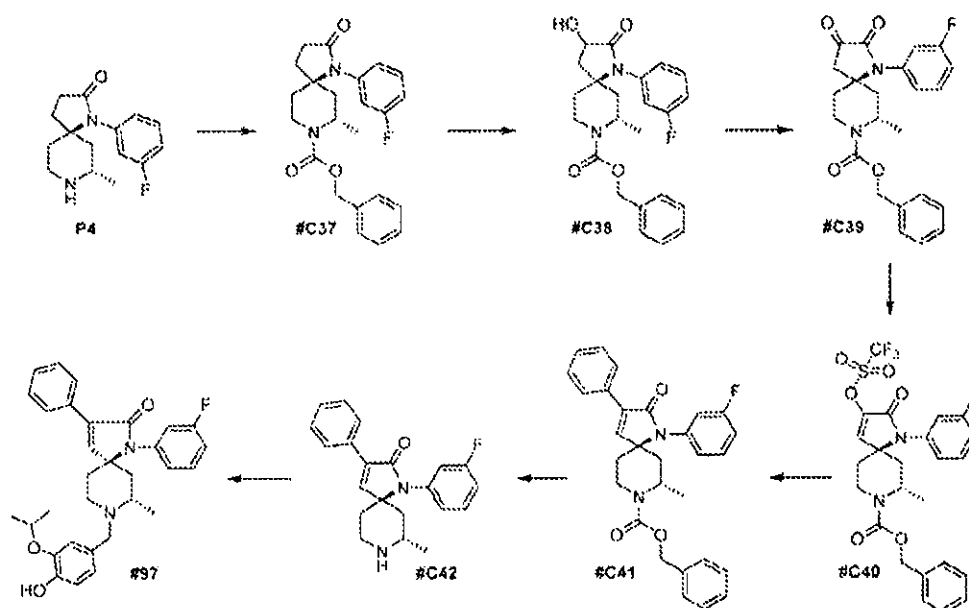
Step 5. Synthesis of ethyl 3-[(2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-(3-isopropoxybenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl]-2-methylpropanoate (#C36). Ethyl 3-[(2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-(3-isopropoxybenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl]-2-methylacrylate (#C35) (85 mg, 0.18 mmol) and palladium on carbon (10%, 19.2 mg, 0.018 mmol) were combined in methanol (1.8 mL) and shaken under 50 psi of hydrogen for 18 hours. The reaction was filtered and concentrated *in vacuo* to provide the product as an oil, which was used without further purification. Yield: 75 mg, 0.16 mmol, 88%. LCMS m/z 471.4 ($M+1$).

Step 6. Synthesis of (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-3,7-dimethyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, hydrochloride salt (**#96**). Ethyl 3-[(2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-1-(3-isopropoxybenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl]-2-methylpropanoate (**#C36**) (75 mg, 0.16 mmol) was added to a mixture of sodium hydride (9.5 mg, 0.24 mmol) and tetrahydrofuran (0.8 mL) at 0 °C. The reaction was stirred under ice cooling for 1 hour, then heated at reflux for 18 hours. Removal of solvent under reduced pressure was followed by chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane) to provide the free base of the product as a roughly 2:1 mixture of diastereomers, as judged from the ¹H NMR spectrum. Yield: 14 mg, 0.033 mmol, 21%. LCMS *m/z* 425.0 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09 and 1.14 (2 d, *J*=6.9 and 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.32 (m, 9H), 1.46-1.51 and 1.60-1.77 (2 m, 3H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.19-2.25 and 2.47-2.76 (2 m, 4H), 2.89-3.03 (m, 1H), 3.47 (AB quartet, *J*_{AB}=13.6 Hz, Δ*v*_{AB}=22.8 Hz) and 3.44 (AB quartet, *J*_{AB}=13.6 Hz, Δ*v*_{AB}=99.9 Hz, total of 2H), 4.45-4.55 (2 septets, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.72-6.81 (m, 3H), 6.84 (ddd, *J*=9.5, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J*=7.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H).

This material was converted to 15 mg of the corresponding hydrochloride salt, isolated as a solid.

Example @97

(5*R*,7*S*)-1-(3-Fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-3-phenyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt (**#97**)



Step 1. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (**#C37**). (5*R*,7*S*)-1-(3-Fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decane-2-one (**P4**) (532 mg, 2.03 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL) and water (5 mL) and chilled in an ice bath. Sodium hydroxide (487 mg, 12.2 mmol) in water (1 mL) was added, followed by benzyl chloroformate (0.39 mL, 2.6 mmol), and the ice bath cooling the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 18 hours. The reaction was then poured into dilute aqueous sodium bicarbonate solution and extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide a residue, which was subjected to silica gel chromatography (Gradient: 0% to 4% methanol in dichloromethane). The product was isolated as a white foam. Yield: 545 mg, 1.37 mmol, 67%.

Step 2. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3-hydroxy-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (**#C38**). Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1 M in tetrahydrofuran, 1.5 mL, 1.5 mmol) was added to a solution of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (**#C37**) (500 mg, 1.26 mmol) in tetrahydrofuran (6.3 mL) at -60 °C, and the reaction mixture was maintained at this temperature for 1 hour. A solution of 3-phenyl-2-(phenylsulfonyl)oxaziridine (see L. C. Vishwakarma *et al.*, *Organic Syntheses* 1988,

66, 203-10) (494 mg, 1.89 mmol) in tetrahydrofuran was added drop-wise, and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was poured into saturated aqueous ammonium chloride solution (3 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 3 mL); the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 5% methanol in dichloromethane) provided the product as a white solid, presumed to be a mixture of rotamers and diastereomers from its ^1H NMR spectrum. Yield: 201 mg, 0.487 mmol, 39%. APCI m/z 413.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.31 (m, 3H), 1.53-1.94 (br m, 4H), 2.23 (dd, $J=13.5, 5.3$ Hz) and 2.05-2.12 (m, total of 1H), 2.64 and 2.86 (2 dd, $J=13.4, 8.1$ Hz and $J=12.8, 8.5$ Hz, 1H), 3.05-3.15 (br m, 1H), 4.05-4.62 (m, 4H), 5.01-5.12 (br s, 2H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.28-7.44 (m, 6H).

Step 3. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2,3-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (#C39). Manganese(IV) oxide (85%, 124 mg, 1.21 mmol) was added to a solution of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3-hydroxy-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (#C38) (50 mg, 0.12 mmol) in dichloromethane (0.61 mL), and the reaction was stirred at room temperature until no starting material was observed by thin layer chromatography on silica gel (Eluant: 5% methanol in chloroform). The reaction mixture was filtered through a $<1\ \mu\text{m}$ filter, and solvent was removed *in vacuo*. Chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 5% methanol in dichloromethane) provided the product as an oil, assumed to be a mixture of rotamers from its ^1H NMR spectrum. Yield: 30 mg, 0.073 mmol, 61%.

LCMS m/z 411.0 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.31 (m, 3H), 1.61-1.78 (br m, 2H), 1.84-2.13 (br m, 2H), 2.96 (AB quartet, $J_{AB}=19.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=34.9$ Hz, 2H), 3.0-3.13 (br m, 1H), 4.12-4.31 (br m, 1H), 4.54-4.71 (br m, 1H), 5.00-5.14 (br m, 2H), 6.80-6.94 (m, 2H), 7.11-7.23 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.44-7.51 (m, 1H).

Step 4. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-3-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C40). Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1 M in tetrahydrofuran, 0.067 mL, 0.067 mmol) was

- 79 -

added drop-wise to a solution of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2,3-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (#C39) (25 mg, 0.061 mmol) in tetrahydrofuran (0.61 mL) at -78 °C. After 30 minutes, *N*-(5-chloropyridin-2-yl)-1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanesulfonamide (28.7 mg, 0.0731 mmol) in
5 tetrahydrofuran (1 mL) was added drop-wise and stirring was continued at -78 °C for 2 hours. Sodium sulfate decahydrate (100 mg, 0.31 mmol) was added, and the reaction was allowed to warm to room temperature, at which point it was filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 40% ethyl acetate in heptane) provided the product as a solid. Yield: 30 mg, 0.055
10 mmol, 90%. LCMS *m/z* 542.9 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.55 (br d, *J*=13 Hz, 1H), 1.71-1.78 (br m, 1H), 1.96-2.06 (br m, 1H), 2.19 (br dd, *J*=13, 7 Hz, 1H), 3.06-3.17 (br m, 1H), 4.21-4.36 (br m, 1H), 4.60-4.74 (br m, 1H), 5.09 (br s, 2H), 6.86 (ddd, *J*=9.1, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (ddd, *J*=7.9, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.18 (dddd, *J*=8.3, 8.3, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (ddd,
15 *J*=8.2, 8.2, 6.2 Hz, 1H).

Step 5. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-3-phenyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C41). Phenylboronic acid (8.0 mg, 0.066 mmol), anhydrous potassium phosphate (35.0 mg, 0.165 mmol) and then [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (4.4 mg, 0.0060 mmol)
20 were added to a solution of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-3-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C40) (30 mg, 0.055 mmol) in tetrahydrofuran (0.55 mL). The resulting solution was heated at reflux for 1 hour, then cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (5 mL) and filtered through a <1 μm filter. The filtrate was concentrated *in vacuo*, then
25 purified by silica gel chromatography (Gradient: 0% to 50% ethyl acetate in heptane) to provide the product as a colorless oil. Yield: 20 mg, 0.042 mmol, 76%. APCI *m/z* 471.1 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.54-1.6 (m, 1H, assumed; partially obscured by water peak), 1.71-1.79 (br m, 1H), 1.95-2.05 (br m, 1H), 2.18 (br dd, *J*=13, 7 Hz, 1H), 3.19-3.28 (br m, 1H), 4.20-4.37 (br m, 1H), 4.62-
30 4.74 (br m, 1H), 5.11 (br s, 2H), 6.91 (ddd, *J*=9.3, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H),

7.16 (br ddd, $J=8.3, 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.31-7.48 (m, 9H), 7.73 (s, 1H), 7.91-7.95 (m, 2H).

Step 6. Synthesis of (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-3-phenyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (#C42). The title compound was prepared according to the general procedure for the synthesis of P1 in Preparation 1, except that benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-3-phenyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C41) was used instead of racemic benzyl (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (C9). The product was obtained as an oil. Yield: 6.8 mg, 0.020 mmol, 47%. LCMS m/z 337.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.72 (dd, $J=14.2, 10.1$ Hz, 1H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.06 (ddd, $J=14.2, 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.69 (ddd, $J=12.7, 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.6, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J=9.3, 2.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J=7.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.15 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 1.0$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.91-7.94 (m, 2H).

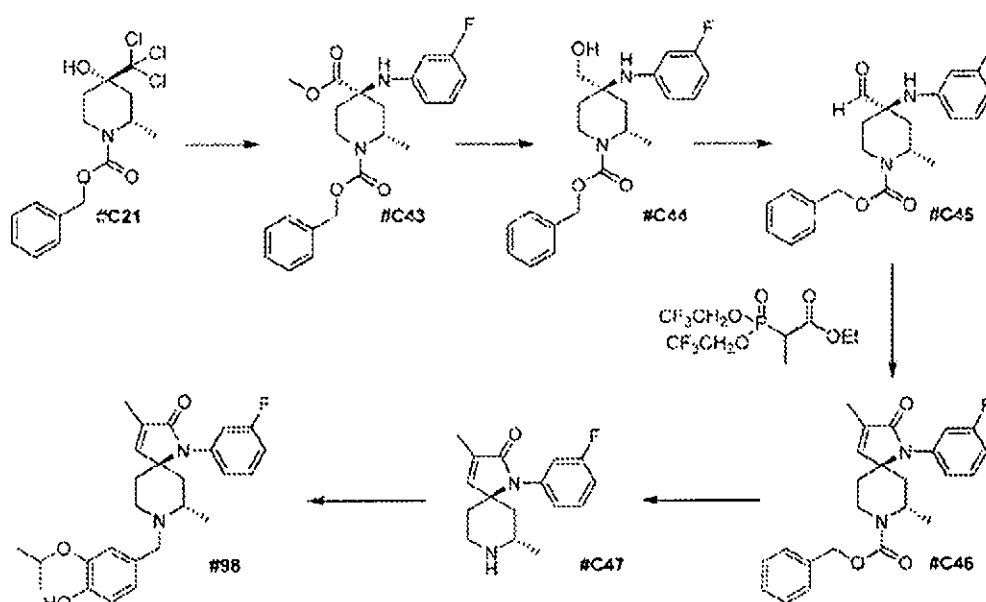
Step 7. Synthesis of (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-3-phenyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt (#97). The title product was prepared from (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-3-phenyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (#C42) according to the general procedure for the synthesis of (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one hydrochloride (87) in Example 87, except that the purification was carried out by multiple silica gel chromatographies: 0% to 5% methanol in dichloromethane gradient, followed by 1% to 100% ethyl acetate in heptane gradient, and finally diethyl ether eluant, providing the neutral form of the product as a solid. Yield: 3.0 mg, 0.0056 mmol, 28%. LCMS m/z 500.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.34 (br d, $J=6$ Hz, 6H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.18 (dd, $J=13, 5$ Hz, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 3.48 (AB quartet, $J_{AB}=13$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=79$ Hz, 2H), 4.54 (septet, $J=6$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 4H),

7.53 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 2H). The hydrochloride salt was prepared using 1 M hydrogen chloride in diethyl ether, providing **#97** as a solid, 3 mg.

Example @98

(5*R*,7*S*)-1-(3-Fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-3,7-dimethyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt (**#98**)

5



Step 1. Synthesis of 1-benzyl 4-methyl (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (**#C43**). Benzyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-2-methyl-4-(trichloromethyl)piperidine-1-carboxylate (**#C21**) (4.80 g, 13.1 mmol), 3-fluoroaniline (98%, 2.91 mL, 26.2 mmol) and diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (98%, 5.99 mL, 39.3 mmol) were dissolved in methanol (131 mL) and heated at reflux overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (Eluant: 25% ethyl acetate in heptane) to afford a viscous, colorless oil (3.8 g), which was taken directly to the next step. LCMS *m/z* 401.47 (*M*+1).

Step 2. Synthesis of benzyl (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-4-(hydroxymethyl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (**#C44**). 1-Benzyl 4-methyl (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (**#C43**) from

20

the previous step was dissolved in tetrahydrofuran (63.3 mL) and treated with a solution of lithium borohydride in tetrahydrofuran (2 M, 19.0 mL, 38.0 mmol). The resulting mixture was heated at reflux for 18 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution, diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (Eluant: 50% ethyl acetate in heptane) to provide the product as a viscous, colorless oil. Yield: 1.10 g, 2.95 mmol, 22% over two steps. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.35 (dd, *J*=14.4, 7.9 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.06 (dd, *J*=14.3, 6.5 Hz, 1H), 2.20 (br dd, *J*=6, 6 Hz, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.68 (dd, half of ABX system, *J*=11.3, 4.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, half of ABX system, *J*=11.3, 6.1 Hz, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.39-6.44 (m, 2H), 6.52 (dddd, *J*=8.3, 8.3, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J*=8.3, 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H).

Step 3. Synthesis of benzyl (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-4-formyl-2-methylpiperidine-1-carboxylate (#C45). Oxalyl chloride (99%, 0.39 mL, 4.4 mmol) was added drop-wise to a -78 °C solution of dimethyl sulfoxide (0.63 mL, 8.9 mmol) in dichloromethane (5 mL). After 20 minutes, a solution of benzyl (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-4-(hydroxymethyl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (#C44) (1.10 g, 2.95 mmol) in dichloromethane (5 mL) was slowly added. After an additional 20 minutes, triethylamine (99%, 1.66 mL, 11.8 mmol) was added, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 18 hours. The reaction was then diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to provide the product as an oil. Yield: 600 mg, 1.62 mmol, 55%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.71 (ddd, *J*=13.7, 12.2, 6.0 Hz, 1H), 1.91 (dd, half of ABX system, *J*=14.2, 6.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, half of ABX system, *J*=14.2, 6.3 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J*=14.0, 3, 3 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J*=14.2, 12.0, 4.2 Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 4.32-4.41 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.21 (ddd, *J*=11.2, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 6.25 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 6.46 (br

ddd, $J=8, 8, 2$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J=8.1, 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H), 9.53 (s, 1H).

Step 4. Synthesis of benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3,7-dimethyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C46). Ethyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate (353 mg, 1.02 mmol) was added drop-wise to an ice-cooled mixture of sodium hydride (60% in oil, 40.8 mg, 1.02 mmol) and 1,2-dimethoxyethane (1.46 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and then warmed to room temperature. A solution of benzyl (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-4-formyl-2-methylpiperidine-1-carboxylate (#C45) (270 mg, 0.729 mmol) in minimal 1,2-dimethoxyethane was added drop-wise, and the reaction was stirred for 18 hours. Water was then added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue via chromatography on silica gel (Gradient: 10% to 40% ethyl acetate in heptane) provided the product as a solid. Yield: 170 mg, 0.416 mmol, 57%. LCMS m/z 409.5 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.41-1.47 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 1.99 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.13-4.26 (m, 1H), 4.56-4.69 (m, 1H), 5.05-5.14 (m, 2H), 6.84 (ddd, $J=9.4, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.11 (br ddd, $J=8.4, 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.41 (ddd, $J=8.2, 8.2, 6.4$ Hz, 1H).

Step 5. Synthesis of (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3,7-dimethyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (#C47). The title compound was prepared according to the general procedure for the synthesis of P1 in Preparation 1, except that benzyl (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3,7-dimethyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C46) was used instead of racemic benzyl (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (C9). Yield: 55 mg, 0.20 mmol, 50%. APCI m/z 275.0 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.34 (br s, 1H), 1.57 (dd, $J=14.1, 10.0$ Hz, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.92 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.61 (ddd, $J=12.7, 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.87 (ddd, $J=12.6, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.63 (q, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.91 (ddd,

$J=9.5, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J=7.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.10 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J=8.2, 8.1, 6.4$ Hz, 1H).

Step 6. Synthesis of (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-3,7-dimethyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt (#98). The title product was prepared from (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3,7-dimethyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (#C47) according to the general procedure for the synthesis of (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one hydrochloride (87) in Example 87. The neutral form of the product was obtained as an oil. Yield: 12.4 mg, 0.0283 mmol, 39%.

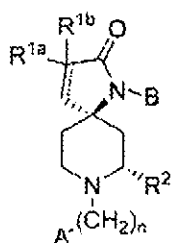
LCMS m/z 439.6 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.33 (2 d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 1.95 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J=12.5, 5.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J=12.5, 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.44 (AB quartet, $J_{AB}=13.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=76.8$ Hz, 2H), 4.52 (septet, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 6.68 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J=9.5, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J=7.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.11 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J=8.1, 8.1, 6.4$ Hz, 1H).

Treatment of the neutral form of the product with 1 M hydrogen chloride in diethyl ether provided the hydrochloride salt #98 as a solid, 13.2 mg.

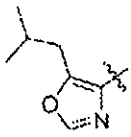
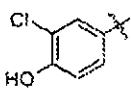
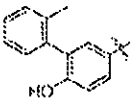
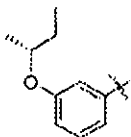
Biological data for Examples 87 - #98 is given in Table 6.

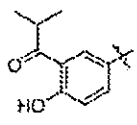
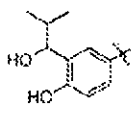
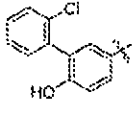
The structures of additional Examples are shown in Tables 2 and 3, which also give physical data, preparative information and biological data for these Examples.

Table 2 - Examples #200 - #212



R^{1a}, R^{1b} (if present) = H
 $R^2 = \text{CH}_3$
 $B = 3\text{-fluorophenyl}$
 $n = 1$
 ----- is a double bond

Ex #	A	Method	BACE Activity ¹	IUPAC Name	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Mass spectrum: LCMS (unless otherwise indicated), observed ion m/z
#200		Ex 87	***	(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-8-((5-isobutyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	0.85 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.67 (br dd, $J=14, 6$ Hz, 1H), 1.80-2.01 (m, 3H), 2.09 (dd, $J=13.6, 4.7$ Hz, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.42 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.66 (ddd ($J=12.4, 8.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.46 (AB quartet, $J_{AB}=14.0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=15.0$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=9.4, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J=7.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J=8.1, 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H); 398.2 ($M+1$) ²
#201		Ex 87	***	(5R,7S)-8-(3-chloro-4-hydroxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.61 (ddd, $J=13.5, 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.96 (ddd, $J=13.0, 9.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J=13.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J=12.5, 6.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J=12.5, 9.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.43 (AB quartet, $J_{AB}=13.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=75.4$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J=7.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.18 (br d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.4-7.44 (m, 1H); APCI 401.0, 403.0 ($M+1$) ²
#202		Ex 87	****	(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-8-((6-hydroxy-2'-methylbiphenyl-3-yl)methyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.60 (ddd, $J=13.4, 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J=13.1, 9.7, 4.0$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J=13.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.42 (ddd, $J=12.4, 5.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J=12.5, 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 3.36 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 6.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 6.95 (ddd, $J=7.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, $J=6.0$ Hz, 1H); 457.1 ($M+1$) ²
#203		Ex 87	***	(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-(3-((1R)-1-methylpropoxy)benzyl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.99 (ddd, $J=12.9, 9.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J=12.5, 5.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J=12.5, 9.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.38 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 6.23 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.73-6.81 (m, 3H), 6.89 (ddd, $J=9.5,$

				diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J=7.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H); 423.1 (M+1) ²
#204		Ex 87	***	(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-8-(4-hydroxy-3-isobutyrylbenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.17 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.21 (br d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.61 (ddd, $J=13.4, 4.5, 1.7$ Hz, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.98 (ddd, $J=13.1, 9.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J=13.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J=12.5, 5.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J=12.5, 9.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.49-3.6 (m, 1H), 3.50 (AB quartet, $J_{AB}=13.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=59.9$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J=7.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.13 (dddd, $J=8.3, 8.3, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J=8.2, 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 12.42 (s, 1H); 436.9 (M+1) ²
#205		Ex 87	****	(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-8-[(4-hydroxy-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)benzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	0.79 (2 d, $J=6.8$ and 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.13 (2 d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.88-2.99 (m, 1H), 3.05 (v br s, 1H), 3.32 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.52 and 3.53 (2 d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.40 and 4.41 (2 d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 8.12 (v br s, 1H); 439.0 (M+1) ²
#206		Ex 87	****	(5R,7S)-8-[(2'-chloro-6-hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.14 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.60 (ddd, $J=13.3, 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J=13.0, 9.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J=13.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J=12.5, 5.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J=12.4, 9.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 3.49 (AB quartet, $J_{AB}=13.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=94.1$ Hz, 2H), 5.12 (br s, 1H), 6.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.94 (ddd, $J=7.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.11 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H), 7.50-7.54 (m, 1H); 476.8, 479.0 (M+1) ²

- 87 -

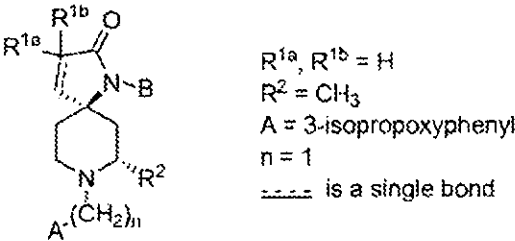
#207		Ex 87	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[(5-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.18 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.61 (ddd, $J=13.4$, 4.8, 1.7 Hz, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.98 (ddd, $J=13.1$, 9.7, 4.0 Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=13.4$, 5.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J=12.4$, 5.8, 4.2 Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J=12.4$, 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.70 (AB quartet, $J_{AB}=13.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=71.2$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J=9.4$, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (ddd, $J=7.9$, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (dddd, $J=8.4$, 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.82 (s, 1H); 417.9 ($M+1$) ⁺
#208		Ex 87	****	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-[(2'-fluoro-6-hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.62 (br dd, $J=13$, 5 Hz, 1H), 1.72-1.78 (br m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.09 (dd, $J=13.5$, 4.9 Hz, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.50 (AB quartet, $J_{AB}=13.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=83.3$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 6.93 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07-7.26 (m, 5H), 7.33-7.42 (m, 4H); 461.5 ($M+1$) ⁺
#209		Ex 87	****	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-[(5'-fluoro-6-hydroxy-2'-methylbiphenyl-3-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.14 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.60 (ddd, $J=13.4$, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J=13.0$, 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.10 (dd, $J=13.3$, 5.0 Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J=12.4$, 5.9, 4.1 Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J=12.4$, 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.48 (AB quartet, $J_{AB}=13.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=96.1$ Hz, 2H), 5.13 (br s, 1H), 6.22 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J=9.4$, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 3H), 7.01 (ddd, $J=8.4$, 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.26 (dd, $J=8.5$, 5.8 Hz, 1H), 7.40 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J=8.2$, 8.2, 6.4 Hz, 1H); 474.9 ($M+1$) ⁺
#210		Ex 87	****	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-[(4-(cyclopropylmethyl)-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride	0.14-0.18 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 2H), 0.97-1.07 (m, 1H), 1.16 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.60 (ddd, $J=13.4$, 4.8, 1.7 Hz, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J=13.1$, 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.11 (dd, $J=13.4$, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J=12.4$, 5.8, 4.1 Hz, 1H), 2.60 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.68 (ddd, $J=12.5$, 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.67 (AB quartet, $J_{AB}=14.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=82.8$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J=9.3$, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J=7.9$, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (dddd, $J=8.4$, 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J=8.1$, 8.1, 6.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H); 411.9 ($M+1$) ⁺

				e salt	
#211		Ex 87	****	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-[[4-(cyclobutylmethyl)-1,3-thiazol-5-yl]methyl]-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.17 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H), 1.57-2.04 (m, 9H), 2.11 (dd, <i>J</i> =13.5, 5.1 Hz, 1H), 2.46 (ddd, <i>J</i> =12.4, 5.7, 4.2 Hz, 1H), 2.61-2.75 (m, 4H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.68 (AB quartet, <i>J</i> _{AB} =14.2 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =82.2 Hz, 2H), 6.24 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 6.89 (ddd, <i>J</i> =9.4, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, <i>J</i> =7.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (dddd, <i>J</i> =8.4, 8.4, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.4-7.45 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H); 425.9 (M+1) ²
#212		Ex 87	****	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-[4-hydroxy-3-(3-methyl-2-thienyl)benzyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, hydrochloride salt	1.14 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 1.61 (ddd, <i>J</i> =13.4, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.96 (ddd, <i>J</i> =13.0, 9.5, 4.0 Hz, 1H), 2.06-2.1 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.41 (ddd, <i>J</i> =12.5, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 2.65 (ddd, <i>J</i> =12.4, 9.5, 3.2 Hz, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.47 (AB quartet, <i>J</i> _{AB} =13.3 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =76.3 Hz, 2H), 6.22 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> =9.4, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.39 (ddd, <i>J</i> =8.1, 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H); 463.4 (M+1) ²

¹ BACE activity Cell Free Assay IC₅₀ 1 nM to 1 μM ****, 1 μM to 10 μM ***, 10 μM to 100 μM**
100 μM to 300 μM*
² NMR and MS data obtained on free base, prior to formation of hydrochloride salt.

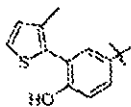
5

Table 3 - Examples #213 - #217



Ex #	A	Method	BACE Activity	IUPAC Name	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Mass spectrum: LCMS (unless otherwise indicated), observed ion <i>m/z</i>

#213		Ex 88	**	(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-8-[(5-isobutyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, hydrochloride salt	0.84 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.25 (ddd, $J=12.6, 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.4-2.47 (m, 1H), 2.42 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.53-2.63 (m, 3H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 6.81 (ddd, $J=9.4, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J=7.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.05 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J=8.2, 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H); 400.2 (M+1) ²
#214		Ex 88	***	(5R,7S)-8-(3-chloro-4-hydroxybenzyl)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, hydrochloride salt	1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.57 (ddd, $J=13.2, 4.0, 2.1$ Hz, 1H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.84 (br ddd, $J=13, 10, 4$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J=13.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.10 (br ddd, $J=12.5, 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J=12.6, 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.38 (br ddd, $J=12.4, 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.50-2.65 (m, 3H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.40 (AB quartet, $J_{AB}=13.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=33.5$ Hz, 2H), 5.67 (v br s, 1H), 6.84 (ddd, $J=9.4, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J=7.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J=8.1, 8.1, 6.3$ Hz, 1H); 403.1, 405.1 (M+1) ²
#215		Ex 88	****	(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-8-[(6-hydroxy-2'-methylbiphenyl-3-yl)methyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, hydrochloride salt	1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.57 (ddd, $J=13, 4, 2$ Hz, 1H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.00 (dd, $J=13.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.28 (ddd, $J=12.5, 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.44 (br ddd, $J=12.5, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.50-2.65 (m, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.45 (br AB quartet, $J_{AB}=13$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=46$ Hz, 2H), 6.84 (ddd, $J=9.4, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J=7.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.38 (ddd, $J=8.2, 8.1, 6.3$ Hz, 1H); 459.1 (M+1) ²
#216		Ex 88	***	(5R,7S)-1-(3-fluorophenyl)-7-methyl-8-[(1R)-1-methylpropyl]oxybenzyl)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, hydrochloride salt	0.95 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.54-1.78 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.02 (dd, $J=13.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.29 (ddd, $J=12.6, 8.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J=12.4, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.50-2.65 (m, 3H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.47 (AB quartet, $J_{AB}=13.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=39.0$ Hz, 2H), 4.21-4.28 (m, 1H), 6.73-6.80 (m, 3H), 6.85 (ddd, $J=9.4, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J=7.9, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.10 (dddd, $J=8.4, 8.4, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (br dd, $J=8, 8$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=8.2, 8.1, 6.3$ Hz, 1H); 425.2 (M+1) ²

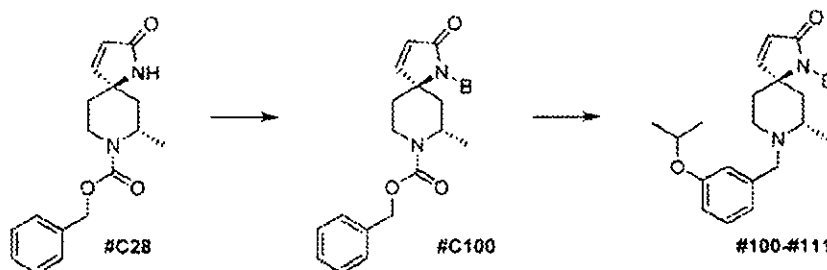
#217		Ex 88	***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(3-fluorophenyl)-8-[4-hydroxy-3-(3-methyl-2-thienyl)benzyl]-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, hydrochloride salt	1.11 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.00 (dd, <i>J</i> =13.2, 5.4 Hz, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.28 (ddd, <i>J</i> =12.5, 8.7, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (ddd, <i>J</i> =12.3, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 2.50-2.65 (m, 3H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.45 (AB quartet, <i>J</i> _{AB} =13.4 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =38.8 Hz, 2H), 6.84 (ddd, <i>J</i> =9.4, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 6.90 (ddd, <i>J</i> =7.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> =8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, <i>J</i> =8.1, 8.1, 6.4 Hz, 1H) ²
------	---	-------	-----	---	--

¹ BACE activity Cell Free Assay IC₅₀ 1 nM to 1 μM ****, 1 μM to 10 μM ***, 10 μM to 100 μM**, 100 μM to 300 μM*

² NMR and MS data obtained on free base, prior to formation of hydrochloride salt.

Examples #101 - #126

5 1-Heteroaryl-substituted (5*R*,7*S*)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-ones

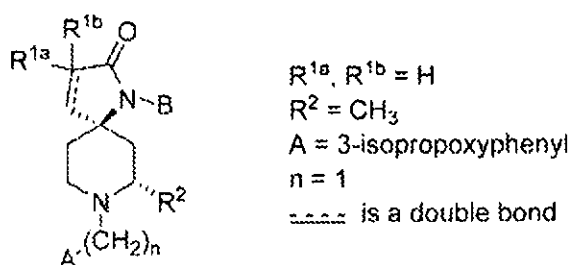


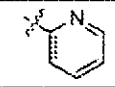
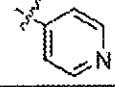
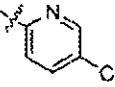
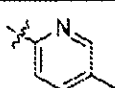
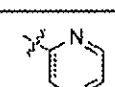
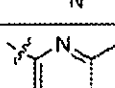
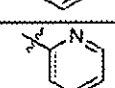
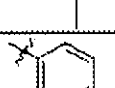
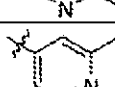
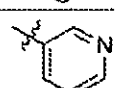
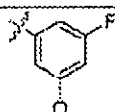
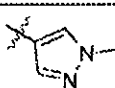
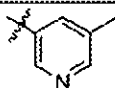
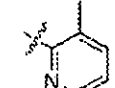
Step 1. Synthesis of 1-heteroaryl-substituted benzyl (5*R*,7*S*)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (**#C100**). A solution of benzyl (5*R*,7*S*)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (**#C28**) (45 mg, 0.15 mmol) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (5 equivalents) in dioxane (0.92 mL) was added to a mixture of the heteroaryl iodide or bromide (3 equivalents), copper(I) iodide (4 equivalents) and either cesium carbonate or potassium phosphate (3 equivalents) in a 1-dram vial. The resulting suspension was sealed and heated at 80-90 °C for 18-66 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate, and flushed through an MCX cartridge containing a small amount of Celite on top of the packing material. Additional ethyl acetate (5-10 mL) was eluted through the cartridge, and the combined filtrates were concentrated *in vacuo* to afford the product, which was taken directly into the next step.

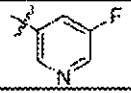
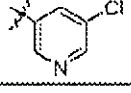
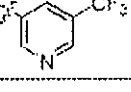
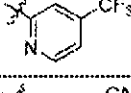
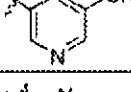
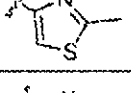
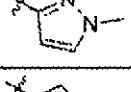
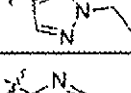
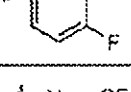
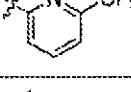
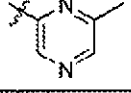
Step 2. Synthesis of 1-heteroaryl-substituted (5*R*,7*S*)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-ones (#101-#126). The 1-heteroaryl-substituted benzyl (5*R*,7*S*)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C100) from the previous step was dissolved in a freshly prepared solution of trimethylsilyl iodide (0.3 M in acetonitrile, 2 equivalents), and the resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. Purification was carried out by loading the reaction mixture directly onto an MCX column. The column was flushed with dichloromethane (5 mL), and the product was then eluted using a 2 M solution of ammonia in methanol (5 mL). The eluant was concentrated *in vacuo* to afford the deprotected intermediate. This material was mixed with acetonitrile (1 mL) and potassium carbonate (3 equivalents). After addition of 1-(bromomethyl)-3-isopropoxybenzene (2 equivalents), the mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then loaded onto an MCX cartridge containing a small amount of Celite on top of the packing material. The cartridge was flushed with dichloromethane (5 mL), and the filtered solids and Celite were manually removed from the cartridge. The product was eluted using a 2 M solution of ammonia in methanol (5 mL), and the filtrate was concentrated *in vacuo*.

Purification was carried by preparative HPLC using one of the following systems: 1) Column: Waters XBridge C₁₈, 5 μm; Mobile phase A: 0.03% NH₄OH in water (v/v); Mobile phase B: 0.03% NH₄OH in acetonitrile (v/v); Gradient: 5-30% B to 100% B; or 2) Column: Waters Sunfire C₁₈, 5 μm; Mobile phase A: 0.05% trifluoroacetic acid in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% trifluoroacetic acid in acetonitrile (v/v); Gradient: 10 or 15% to 100% B. See Table 4 for characterization data and biological activity.

Table 4 - Examples #101 - #126



Ex #	B	BACE Activity ¹	IUPAC Name	Retention Time (min) [HPLC method in footnotes]	Mass spectrum: Observed ion <i>m/z</i> (<i>M</i> +1)
#101		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-pyridin-2-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.48	392.2
#102		*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-pyridin-4-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.40	392.3
#104		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(5-chloropyridin-2-yl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, trifluoroacetate salt	2.44	426.2 428.2
#105		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(5-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, trifluoroacetate salt	2.13	406.3
#106		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrazin-2-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, trifluoroacetate salt	2.08	393.3
#107		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.09	406.3
#108		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(4-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.12	406.3
#109		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(6-methylpyridin-3-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.81	406.3
#110		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(2-methylpyridin-4-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.66	406.3
#111		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-pyridin-3-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.81	392.2
#112		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.37	439.2
#113		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.87	395.3
#114		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(5-methylpyridin-3-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.89	406.2
#115		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(3-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.97	406.3

#116		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(5-fluoropyridin-3-yl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.02	410.2
#117		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(5-chloropyridin-3-yl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.14	426.2, 428.2
#118		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.34	460.2
#119		*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.79	460.1
#120		**	5-[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-1-yl]nicotinonitrile	2.10	417.2
#121		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.10	412.1
#122		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.93	395.2
#123		*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.97	409.2
#124		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, trifluoroacetate salt	2.25	410.2
#125		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, trifluoroacetate salt	2.70	460.2
#126		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, trifluoroacetate salt	2.22	407.2

¹ BACE activity Cell Free Assay IC₅₀: 1 nM to 1 μM ****, 1 μM to 10 μM ***, 10 μM to 100 μM**, 100 μM to 300 μM*

² Column: Waters Atlantis dC₁₈, 4.6x50mm, 5 μm; Mobile phase A: 0.05% TFA in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% TFA in acetonitrile (v/v); Flow rate: 2.0 mL/min;

Gradient:	
0 minutes	5% B
4.0 minutes	95% B
5.0 minutes	95% B

5 ³ Column: Waters XBridge C₁₈, 4.6x50mm, 5 μm; Mobile phase A: 0.03% NH₄OH in water (v/v); Mobile phase B: 0.03% NH₄OH in acetonitrile (v/v); Flow rate: 2.0 mL/min;

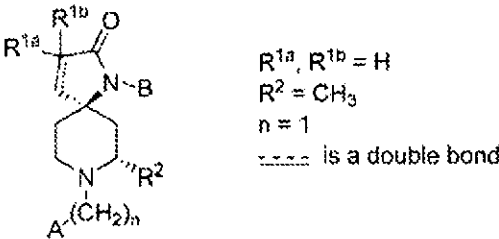
Gradient:	
0 minutes	15% B
4.0 minutes	95% B
5.0 minutes	95% B

Examples #130 - #141

1-Heteroaryl-8-substituted-(5*R*,7*S*)-7-methyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-ones

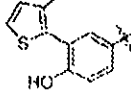
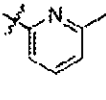
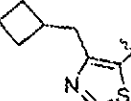
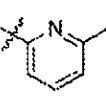
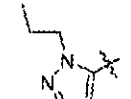
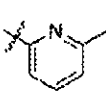
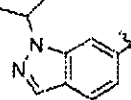
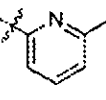
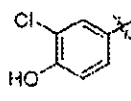
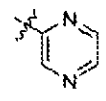
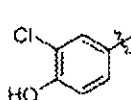
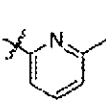
These compounds were prepared from benzyl (5*R*,7*S*)-7-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-8-carboxylate (#C28) in a manner analogous to the preparation of Examples #101-#126, except that the 8-substituent was introduced via reductive amination (see Examples 1 – 87). Purification was carried out by preparative HPLC using the same systems described for Examples #101 - #126. See Table 5 for characterization data and biological activity.

Table 5 – Examples #130 - #141



10

Ex #	A	B	BACE Activity ¹	IUPAC Name	Retention Time (min) [HPLC method in footnotes]	Mass spectrum: Observed ion <i>m/z</i> (M+1)
#130			**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-[(1-isopropyl-1 <i>H</i> -indazol-6-yl)methyl]-7-methyl-1-pyrazin-2-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.30	417.0
#131			***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-[[4-(cyclobutylmethyl)-1,3-thiazol-5-yl]methyl]-7-methyl-1-pyrazin-2-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.47	410.0
#132			****	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrazin-2-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	1.95	409.0
#133			*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-methyl-8-[(1-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)methyl]-1-pyrazin-2-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.02	367.1
#134			*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-methyl-1-pyrazin-2-yl-8-[[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl]methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.30	407.0
#135			****	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(4-hydroxy-3-isopropoxybenzyl)-7-methyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.10	422.2

#136			****	(5R,7S)-8-[4-hydroxy-3-(3-methyl-2-thienyl)benzyl]-7-methyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.48	460.1
#137			***	(5R,7S)-8-[4-(cyclobutylmethyl)-1,3-thiazol-5-yl]methyl]-7-methyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.53	423.2
#138			**	(5R,7S)-7-methyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-8-[(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.05	380.2
#139			*	(5R,7S)-8-[(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)methyl]-7-methyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	2.41	430.2
#140			**	(5R,7S)-8-(3-chloro-4-hydroxybenzyl)-7-methyl-1-pyrazin-2-yl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, ammonium salt	1.57	385.0, 386.9
#141			***	(5R,7S)-8-(3-chloro-4-hydroxybenzyl)-7-methyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one, ammonium salt	1.62	398.1, 400.1

¹ BACE activity Cell Free Assay IC₅₀ 1 nM ****, 1 μM to 10 μM ***, 10 μM to 100 μM**, 100 μM to 300 μM*

Table 6 - Biological Data for Examples **

Example Number	BACE Activity ¹
87	****
88	***
89	****
90	**
91	**
92	**
@93	*
@94	*
@95	*
@96	**
@97	***
@98	****

¹ BACE activity Cell Free Assay IC₅₀ 1 nM ****, 1 μM to 10 μM ***, 10 μM to 100 μM**, 100 μM to 300 μM*

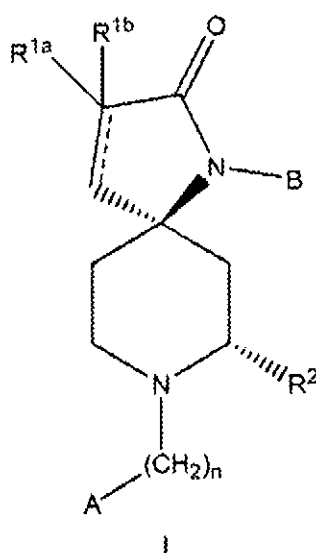
Biological Assay

A synthetic APP substrate that can be cleaved by beta-secretase and having N-terminal biotin is used to assay beta-secretase activity in the presence or absence of the inhibitory compounds. The substrate can contain either the wildtype sequence
5 around the BACE cleavage site or the Swedish mutation (Vassar, R., B. D. Bennett *et al.* (1999). "beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE." Science, 286(5440): 735-741). The substrate and test compounds are added to 384 well polypropylene plates. The reaction is initiated by the addition of soluble BACE enzyme to a final volume of 12.5
10 μL per well. The final assay conditions are: 0.001 - 300 μM compound inhibitor, 0.05M sodium acetate (pH 4.5), 3 μM substrate, soluble human BACE, and 2% DMSO. Concentrated conditioned media from cells secreting human recombinant soluble BACE was titrated to provide a source of BACE enzyme. The cell media can be used as either a crude BACE prep or BACE can be purified using any number of
15 techniques, including immobilized BACE inhibitor purification columns. The assay mixture is incubated for 1 hour at 37°C, and the reaction is quenched by the addition of an equal volume of 0.1M Tris, pH 8. Half of the quenched mix is incubated on clear streptavidin coated 384 well polystyrene plates for 1 hour. An ELISA is then performed using an in-house antibody that specifically recognizes the new C-
20 terminus created after cleavage by BACE. Two in-house antibodies are available; each is cleavage specific, but one is raised against the wildtype sequence (APP 591–596) while the other is raised against the swedish mutation (APP 590-596). (These polyclonal antibodies were raised in rabbits by immunizing with antigen comprised of six amino acid residues present at the carboxy terminus of the wild-type soluble
25 APPbeta sequence (NH₂-ISEVKM-COOH) or seven amino acid residues present at the carboxy terminus of the Swedish mutation at the beta cleavage site (NH₂-EISEVNLCOOH) conjugated to keyhole limpet hemacyanin by methods known to those skilled in the art.) A secondary anti-species Horseradish Peroxidase (HRP) conjugated antibody is then utilized. The readout, following assay development with
30 TMB substrate and quenching with 0.09M sulfuric acid, is absorbance at 450 nm.

CLAIMS

We claim:

1. A compound of formula I:



5

wherein the stereochemistry shown in formula I at the carbon bonded to R^2 and at the spirocyclic carbon is the absolute stereochemistry; B is alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, wherein B is optionally substituted with zero to three R^3 groups;

- 10 A is independently aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl wherein said aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three R^4 ;

- when ----- is a single bond, R^{1a} and R^{1b} are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl, $-(CH_2)_i\text{-cycloalkyl}$, $-(CH_2)_i\text{-heterocycloalkyl}$, $-(CH_2)_i\text{-aryl}$, $-(CH_2)_i\text{-heteroaryl}$, $-(CH_2)_i\text{-OR}^5$, $-(CH_2)_i\text{N(R}^7)_2$, $-\text{NH}-(CH_2)_i\text{-cycloalkyl}$, $-\text{NH}-(CH_2)_i\text{-heterocycloalkyl}$, $-\text{NH}-(CH_2)_i\text{-aryl}$, $-\text{NH}-(CH_2)_i\text{-heteroaryl}$, $-(CH_2)_i\text{-COR}^5$, $-(CH_2)_i\text{-SO}_2\text{R}^5$, or $-(CH_2)_i\text{-CO}_2\text{R}^5$; wherein said alkyl, alkenyl, $-(CH_2)_i\text{-cycloalkyl}$, $-(CH_2)_i\text{-heterocycloalkyl}$, $-(CH_2)_i\text{-aryl}$, or $-(CH_2)_i\text{-heteroaryl}$ R^{1a} or R^{1b} substituent is optionally substituted with one to three hydroxyl, aryl, heteroaryl, halogen, alkyl, cycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{COR}^7$, $-\text{CON(R}^7)_2$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{C(O)R}^7$, $-\text{CN}$, or $-\text{N(R}^7)_2$ wherein said aryl, alkyl, cycloalkyl and heteroaryl substituent is optionally substituted with one to three halogen, alkyl, hydroxyl, or $-\text{O-alkyl}$; or R^{1a} and R^{1b} together with the carbon they are
- 15
- 20

bonded to form a cycloalkylene moiety or a heterocycloalkylene moiety, wherein said cycloalkylene or heterocycloalkylene moiety is optionally substituted with one to three hydroxyl, aryl, heteroaryl, halogen, alkyl, cycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{COR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CN}$, or $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, wherein said aryl, alkyl, cycloalkyl and heteroaryl substituent is optionally substituted with one to three halogen, alkyl, hydroxyl, or $-\text{O}$ -alkyl;

when ----- is a double bond, R^{1b} is absent and R^{1a} is hydrogen, alkyl, alkenyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-OR}^5$, $-(\text{CH}_2)_l\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-SO}_2\text{R}^5$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-CO}_2\text{R}^5$, wherein said alkyl, alkenyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ R^{1a} substituent is optionally substituted with one to three hydroxyl, aryl, heteroaryl, halogen, alkyl, cycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{COR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CN}$, or $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, wherein said aryl, alkyl, cycloalkyl and heteroaryl substituent is optionally substituted with one to three halogen, alkyl, hydroxyl, or $-\text{O}$ -alkyl;

R^2 is alkyl, cycloalkyl, or alkenyl wherein said alkyl, cycloalkyl, or alkenyl is optionally substituted with one to three halogen, hydroxyl, or cyano;

each R^3 is independently halogen, alkyl, cyano, hydroxyl, $-\text{O}$ -alkyl, $-\text{O}$ -cycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ wherein said R^3 alkyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ is optionally substituted with one to three R^4 ;

each R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-\text{SO}_2\text{NHR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-N}(\text{R}^7)_2$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-OR}^5$; wherein each R^1 alkyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, $-\text{CF}_3$ or $-\text{OR}^5$;

each R^5 is independently hydrogen, alkyl, $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$; wherein said $-(\text{CH}_2)_l\text{-cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-aryl}$, or $-(\text{CH}_2)_l\text{-heteroaryl}$ is optionally substituted with one to three R^6 ;

each R^6 is independently alkyl, hydroxyl, alkoxy, halogen, cyano, $-(CH_2)_tN(R^7)_2$, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl, or when two R^7 substituents are attached to the same nitrogen atom they may be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocycloalkylene moiety; and wherein said alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl are optionally substituted with one to three alkyl, halogen, cyano, hydroxyl, or $-OR^4$;

n is an integer selected from 1, 2 and 3; and

each t is an integer independently selected from 0, 1, 2 and 3; or pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound of claim 1 wherein A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, and A is optionally substituted with one R^4 substituent.

3. A compound of claim 2 wherein A is aryl or heteroaryl, and R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, $-(CH_2)_t$ -heteroaryl, $-(CH_2)_tN(R^7)_2$, or $-(CH_2)_tOR^5$ wherein each R^4 alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OR^5$.

4. A compound of claim 1 wherein A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, and A is optionally substituted with two R^4 substituents.

5. A compound of claim 4 where in A is aryl or heteroaryl and each R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, $-(CH_2)_t$ -heteroaryl, $-(CH_2)_tN(R^7)_2$, or $-(CH_2)_tOR^5$ wherein each R^4 alkyl, $-(CH_2)_t$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t$ -aryl, or $-(CH_2)_t$ -heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OR^5$.

6. A compound of claim 5 wherein at least one R^4 is $-(CH_2)_l$ -aryl wherein l is zero and the aryl is optionally substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, or $-OR^5$.

7. A compound of claim 5 wherein each R^4 is $-OR^5$.

5 8. A compound of claim 1 wherein A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, and A is optionally substituted with three R^4 substituents.

9. A compound of claim 8 wherein A is aryl or heteroaryl and each R^4 is independently alkyl, halogen, cyano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_l$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_l$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_l$ -aryl, $-(CH_2)_l$ -heteroaryl, $-(CH_2)_l$ - $N(R^7)_2$, or $-(CH_2)_l$ - OR^5 wherein each R^4 alkyl, $-(CH_2)_l$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_l$ -heterocycloalkyl, $-(CH_2)_l$ -aryl, or $-(CH_2)_l$ -heteroaryl is optionally independently substituted by one to three cyano, alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OR^5$.

10 10. A compound of claim 1 wherein B is aryl and is substituted with only one to three R^3 substituents.

11. A compound of claim 10 wherein B is aryl and is substituted with only one R^3 substituent wherein R^3 is halogen.

12. A compound of claim 1 wherein ----- is a single bond, and R^{1a} and R^{1b} are each independently hydrogen or alkyl.

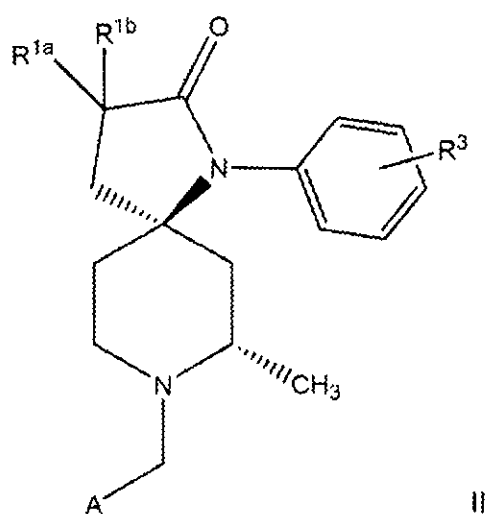
20 13. A compound of claim 12 wherein R^{1a} and R^{1b} together with the carbon they are bonded to form a cycloalkylene moiety or a heterocycloalkylene moiety.

14. A compound of claim 12 wherein R^{1a} and R^{1b} are each hydrogen.

15. A compound of claim 1 wherein ===== is a double bond, and R^{1b} is absent.

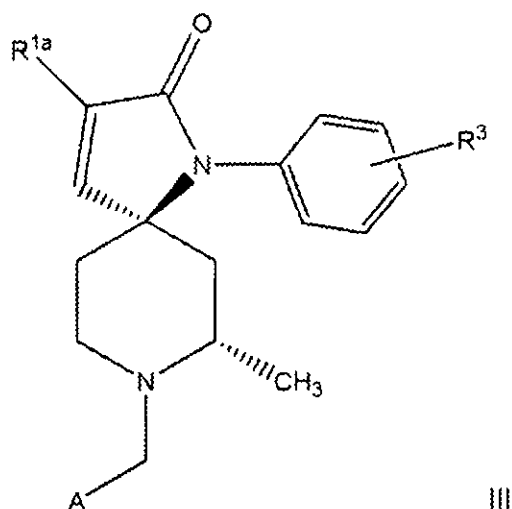
25 16. A compound of claim 1 wherein said compound of Formula (I) is a compound having Formula (II)

- 101 -



wherein A, R^{1a}, R^{1b}, and R³ are as defined in Claim 1; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound of claim 1 wherein said compound of Formula (I) is a
5 compound having Formula (III)



wherein A, R^{1a}, and R³ are as defined in Claim 1; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A method for the treatment of a disease or condition selected from the
10 group consisting of neurological and psychiatric disorders comprising administering to the mammal an effective amount of compound of claim 1 or pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/055043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/10 A61K31/435 A61P25/28

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

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, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/054698 A2 (MERCK & CO INC [US]; STAUFFER SHAUN R [US]; HILLS IVORY D [US]; NOMLAN) 8 May 2008 (2008-05-08) page 1, line 11 - page 2, line 3 page 39; example 39 claim 1	1-20
Y	WO 2008/030412 A2 (MERCK & CO INC [US]; SUNESIS PHARMACEUTICALS INC [US]; EGBERTSON MELIS) 13 March 2008 (2008-03-13) page 1, line 11 - page 2, line 7 claim 1 page 64 - page 66; compounds 19-20 page 68 - page 69; compounds 25, 27, 28	1-20

☐ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2010

Date of mailing of the international search report

29/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/055043

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2008054698	A2	08-05-2008	AU	2007314338 A1	08-05-2008
			CA	2668065 A1	08-05-2008
			EP	2091328 A2	26-08-2009
WO 2008030412	A2	13-03-2008	AU	2007293416 A1	13-03-2008
			CA	2662776 A1	13-03-2008
			EP	2063889 A2	03-06-2009

NUEVAS LACTAMAS COMO INHIBIDORES DE BETA SECRETASA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere al tratamiento de la enfermedad de
5 Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos en
mamíferos, incluyendo seres humanos. La presente invención también se
refiere a inhibir, en mamíferos, incluyendo seres humanos, la producción de
péptidos A-beta que pueden contribuir a la formación de depósitos neurológicos
de proteína amiloide. De forma más particular, la presente invención se refiere
10 a compuestos de espiropiperidina útiles para el tratamiento de trastornos
neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer y
Síndrome de Down relacionados con producción de péptido A-beta.

Antecedentes de la Invención

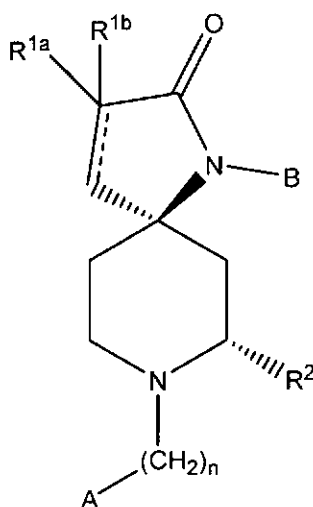
La demencia resulta de una amplia diversidad de procesos patológicos
15 distintivos. Los procesos patológicos más comunes que causan demencia son
la enfermedad de Alzheimer (AD), angiopatía amiloide cerebral (CM) y
enfermedades mediadas por prión (véase, por ejemplo, Haan y col., Clin.
Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner y col., J. Neurol. Sci. 1989,
94:1-28). AD afecta a casi la mitad de toda la población de edad mayor de 85,
20 la parte de más rápido crecimiento de la población de Estados Unidos. Como
tal, se espera que el número de pacientes de AD en los Estados Unidos
aumente de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones
hasta la mitad del próximo siglo. En la actualidad no existen tratamientos
eficaces para detener, prevenir o revertir la progresión de la enfermedad de
25 Alzheimer. Por lo tanto, existe una urgente necesidad de agentes

farmacéuticos capaces de ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer y/o prevenirla en primer lugar.

Se han adelantado varios programas por grupos de investigación para aliviar los procesos patológicos que causan demencia, AD, CM y enfermedades
5 mediadas por prión. Los inhibidores de beta-secretasa (BACE) son una estrategia tal y hay numerosos compuestos en evaluación por grupos farmacéuticos. La presente invención se refiere a un grupo de inhibidores de BACE que pueden penetrar en el cerebro y como tal se esperaría que sean inhibidores y moduladores de BACE para el tratamiento de AD (véase Ann.
10 Rep. Med. Chem. 2007, Olsen y *col.*, 42: 27-47).

Sumario De La Invención

La invención se refiere a un compuesto, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que tienen la estructura de fórmula I:



I

15

en la que la estereoquímica que se muestra en la fórmula I en el carbono unido a R^2 y en el carbono espirocíclico es la estereoquímica absoluta; B es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en la que B está

opcionalmente sustituido con cero a tres R^3 grupos;

A es independientemente arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo en el que dicho arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^4 ;

- 5 cuando ----- es un enlace sencillo, son cada R^{1a} y R^{1b} independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo, $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t-OR^5$, $-(CH_2)_tN(R^7)_2$, $-NH-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-NH-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-NH-(CH_2)_t$ -arilo, $-NH-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t-COR^5$, $-(CH_2)_t-SO_2R^5$ o $-(CH_2)_t-CO_2R^5$; en el que
- 10 dicho alquilo, alquenilo, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, el sustituyente R^{1a} o R^{1b} está opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-SO_2R^7$, $-NR^7COR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COOR^7$, $-C(O)R^7$, $-CN$ o $-N(R^7)_2$ en el que dicho sustituyente arilo, alquilo, cicloalquilo y heteroarilo está
- 15 opcionalmente sustituido con de uno a tres halógeno, alquilo, hidroxilo o $-O$ -alquilo; o R^{1a} y R^{1b} junto con el carbono al que están unidos forman un resto cicloalquileno o un resto heterocicloalquileno, en el que dicho resto cicloalquileno o heterocicloalquileno está opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-SO_2R^7$, $-NR^7COR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COOR^7$, $-C(O)R^7$, $-CN$ o $-N(R^7)_2$, en el que dicho
- 20 sustituyente arilo, alquilo, cicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres halógeno, alquilo, hidroxilo o $-O$ -alquilo;

- cuando ----- es un doble enlace, R^{1b} está ausente y R^{1a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo, $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t-OR^5$, $-(CH_2)_tN(R^7)_2$, $-NH-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-NH-$
- 25

(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -NH-(CH₂)_t-arilo, -NH-(CH₂)_t-heteroarilo, -(CH₂)_t-COR⁵,
 -(CH₂)_t-SO₂R⁵ o -(CH₂)_t-CO₂R⁵, en el que dicho sustituyente alquilo, alquenilo, -
 (CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo
 R^{1a} está opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilo, arilo, heteroarilo,
 5 halógeno, alquilo, cicloalquilo, -SO₂R⁷, -NR⁷COR⁷, -CON(R⁷)₂, -COOR⁷, -
 C(O)R⁷, -CN o -N(R⁷)₂, en el que dicho sustituyente arilo, alquilo, cicloalquilo y
 heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres halógeno, alquilo,
 hidroxilo o -O-alquilo;

R² es alquilo, cicloalquilo o alquenilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo
 10 o alquenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógeno, hidroxilo o
 ciano;

cada R³ es independientemente halógeno, alquilo, ciano, hidroxilo, -O-
 alquilo, -O-cicloalquilo, -SO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -COR⁷, -CON(R⁷)₂, -(CH₂)_t-cicloalquilo,
 -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo en el que dicho
 15 alquilo R³, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-
 heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁴;

cada R⁴ es independientemente alquilo, halógeno, ciano, -SO₂NHR⁷, -
 CON(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -
 COR⁷, -SO₂R⁷, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo, -
 20 (CH₂)_t-heteroarilo, -(CH₂)_t-N(R⁷)₂ o -(CH₂)_t-OR⁵; en el que cada alquilo de R¹, -
 (CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo
 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano,
 alquilo, halógeno, -CF₃ o -OR⁵;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -
 25 (CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo; en el que dicho -

67

(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo, o -(CH₂)_t-heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R⁶;

5 cada R⁶ es independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano, -(CH₂)_tN(R⁷)₂, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo;

10 cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo, o cuando dos sustituyentes R⁷ están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un resto heterocicloalquilenos; y en el que dicho alquilo, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo o -OR⁴;

n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3; y

15 cada t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2 y 3; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención, n = 1,

20 En una realización más de la invención ----- es un enlace sencillo, y cada R^{1a} y R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo. En un ejemplo de esta realización, R^{1a} y R^{1b} junto con el carbono al que están unidos forman un resto cicloalquilenos o un resto heterocicloalquilenos. En otro ejemplo de esta realización, R^{1a} y R^{1b} junto con el carbono al que están unidos forman un resto cicloalquilenos o un resto heterocicloalquilenos. En otro ejemplo de esta realización, cada R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno.

25 En otra realización de la invención ----- es un doble enlace y R^{1b} está ausente.

En otra realización de la invención, A es arilo.

En otra realización de la invención, A es cicloalquilo.

En otra realización de la invención, A es heteroarilo.

En otra realización de la invención, A es heterocicloalquilo.

- 5 En otra realización de la invención, A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y A está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^4 . En un ejemplo de esta realización, R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-\text{SO}_2\text{NHR}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo, -
- 10 $(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_t\text{-N}(\text{R}^7)_2$ o $-(\text{CH}_2)_t\text{-OR}^5$ en los que cada R^4 alquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OR}^5$. En un ejemplo de esta realización, A es arilo o heteroarilo y R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-\text{SO}_2\text{NHR}^7$, -
- 15 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_t\text{-N}(\text{R}^7)_2$ o $-(\text{CH}_2)_t\text{-OR}^5$ en el que cada alquilo de R^4 , $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres, alquilo, halógeno, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OR}^5$.
- 20 En otro ejemplo de esta realización, R^4 es halógeno, alquilo, $-\text{OR}^5$, ciano, trifluoroalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo, en los que cada R^4 $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo, está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres $-\text{OR}^5$, alquilo, ciano o halógeno.
- 25 En un ejemplos de esta realización, A es arilo y R^4 es $-\text{OR}^5$, en el que R^5 es

independientemente $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo en el que t es cero y dicho cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^6 . En otro ejemplo de esta realización, A es arilo y R^4 es $-(CH_2)_t$ -arilo, en el que t es cero y el arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, A es arilo y R^4 es $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, en el que t es cero y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, A es heteroarilo y R^4 es $-OR^5$, en el que R^5 es independientemente $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo en el que t es cero y dicho cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^6 . En otro ejemplo de esta realización, A es heteroarilo y R^4 es $-(CH_2)_t$ -arilo, en el que t es cero y el arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, A es heteroarilo y R^4 es $-(CH_2)_t$ -heteroarilo en el que t es cero y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$.

En otra realización de la invención A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y A está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes R^4 . En un ejemplo de esta realización, cada R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo, $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t$ - $N(R^7)_2$ o $-(CH_2)_t$ - OR^5 en los que cada R^4 alquilo, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, cada R^4 es alquilo opcionalmente independientemente sustituido con uno a tres ciano,

- alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, A es arilo o heteroarilo y cada R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo, $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t$ -N(R⁷)₂ o $-(CH_2)_t$ -OR⁵, en el que cada alquilo de R^4 , $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En un ejemplos de esta realización, cada R^4 es alquilo opcionalmente independientemente sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$.
- 10 En otro ejemplo de esta realización, cada R^4 es independientemente alquilo, halógeno, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, en el que cada R^4 $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En un
- 15 ejemplo de esta realización, A es arilo y al menos un R^4 es $-(CH_2)_t$ -arilo, en el que t es cero y el arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, A es arilo y cada R^4 es $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, A es heteroarilo y al menos un R^4 es $-(CH_2)_t$ -arilo en el que t es cero y el heteroarilo está opcionalmente
- 20 sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, A es heteroarilo y cada R^4 es $-OR^5$.

En otra realización de la invención, A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y A está opcionalmente sustituido con tres sustituyentes R^4 . En un ejemplo de esta realización, cada R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, -

25

$N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo, $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t-N(R^7)_2$ o $-(CH_2)_t-OR^5$, en el que cada alquilo de R^4 , $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En un ejemplo de esta realización, A es arilo o heteroarilo y cada R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo, $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t-N(R^7)_2$ o $-(CH_2)_t-OR^5$, en el que cada alquilo de R^4 , $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, cada R^4 es alquilo opcionalmente independientemente sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, cada R^4 es independientemente halógeno, $-OR^5$, ciano, trifluoroalquilo, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, en los que cada R^4 $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$. En otro ejemplo de esta realización, a al menos un R^4 es $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, en el que t es cero y el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido independientemente con ciano, alquilo, halógeno o $-OR^5$.

En otra realización de la invención, B es arilo. Los ejemplos de dicha realización incluyen, pero sin limitación:

25 (5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1-fenil-1,8-diaza-

espiro[4,5]decan-2-ona, y

(5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1-fenil-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-2-ona.

En otro ejemplo de la presente invención, B está sustituido con de uno a
5 tres sustituyentes R³. Ejemplos de esta realización incluyen pero sin limitación:

N-{4-[(5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-1-il]-fenil}-acetamida;

(5R,7S)-1-Bifenil-2-il-8-(4-hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

10 (5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

3-[(5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-1-il]-benzonitrilo;

(5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-1-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1,8-
15 diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; y

dimetilamida del ácido 2'-[(5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-1-il]-bifenil-4-sulfónico.

En un ejemplo de la presente invención, B está sustituido con un solo
sustituyente R³ y R³ es halógeno. Los ejemplos de dicha realización incluyen,
20 pero sin limitación:

(5R,7S)-1-(2-Fluoro-fenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

(5R,7S)-1-(4-Fluoro-fenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona;

25 (5R,7S)-1-(2-Cloro-fenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1,8-

diaza-espiro[4,5]decan-2-ona; y

(5R,7S)-1-(4-Cloro-fenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona,

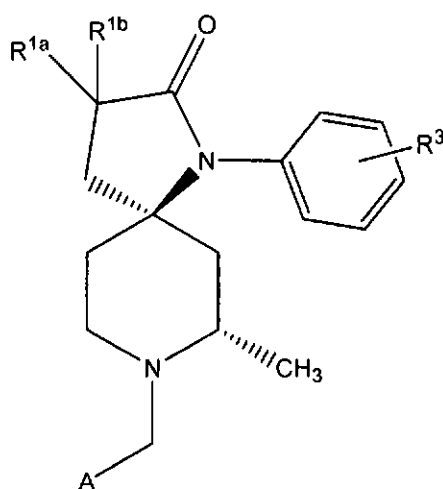
En un ejemplo de la presente invención, B es cicloalquilo. Un ejemplo de
5 de esta realización incluye pero sin limitación (5R,7S)-1-ciclohexil-8-(4-hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona.

En otro ejemplo de la presente invención, B es alquilo. Un ejemplo de esta realización incluye pero sin limitación (5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-1-isopropil-7-metil-1,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona.

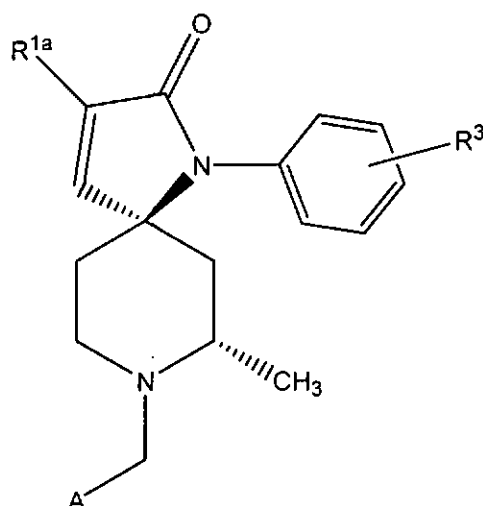
10 En otra realización de la presente invención, B es heterocicloalquilo. Un ejemplo de esta realización incluye pero sin limitación (5R,7S)-8-(4-Hidroxi-3-isopropoxi-bencil)-7-metil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona.

En otra realización de la invención, R² es alquilo.

15 En una realización más de la invención, el compuesto, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tiene la estructura, en la que los sustituyentes se han definido anteriormente:



En otra realización de la invención, el compuesto, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tiene la estructura, en la que los sustituyentes se han definido anteriormente:



5

En otra realización la presente invención proporciona procedimientos para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de tales trastornos. Los trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyen pero sin limitación: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a revascularización quirúrgica cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, demencias mixtas, alteración de la memoria asociada con la edad, enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, incluyendo trastornos cognitivos asociados con esquizofrenia y trastornos

bipolares, enfermedad de Parkinson inducida por drogas e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña, cefalea de migraña, incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias, abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes e hipnóticos, psicosis, alteración cognitiva suave, alteración cognitiva amnésica, alteración cognitiva multidominio, obesidad, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno del pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos anímicos, depresión, manía, trastornos bipolares, neuralgia del trigémino, pérdida de audición, tinitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor, estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, dolor postraumático, disquinesia tardía, trastornos del sueño, narcolepsia, trastornos de hiperactividad/déficit de atención, autismo, enfermedad de Asperger y trastorno de la conducta en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En consecuencia, en una realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar una afección en un mamífero, tal como un ser humano, seleccionada de las afecciones anteriores, que comprende administrar un compuesto de fórmula I al mamífero. El mamífero es preferentemente un mamífero que necesite dicho tratamiento. Como ejemplos, la invención proporciona un procedimiento para tratar trastorno de hiperactividad/déficit de atención, esquizofrenia y Enfermedad de Alzheimer.

En otra realización la presente invención proporciona procedimientos

para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos que comprenden: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de tales trastornos. El compuesto de fórmula I se usa opcionalmente en combinación con otro agente activo. Dicho agente activo puede ser, por ejemplo, un antipsicótico atípico, un inhibidor de colinesterasa o un antagonista del receptor de NMDA. Tales antipsicóticos atípicos incluyen, pero sin limitación, ziprasidona, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, paliperidona; tales antagonistas del receptor de NMDA incluyen pero sin limitación memantina; y tales inhibidores de colinesterasa incluyen pero sin limitación donepecil y galantamina.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede ser, por ejemplo, una composición para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo pero sin limitación: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a revascularización quirúrgica cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, demencias mixtas, alteración de la memoria asociada a la edad, enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, incluyendo trastornos cognitivos asociados con esquizofrenia y trastornos bipolares, enfermedad de Parkinson inducida por droga e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo

temblores, epilepsia, convulsiones, migraña, cefalea de migraña, incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias, abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes e hipnóticos, psicosis, alteración cognitiva suave, alteración cognitiva

5 amnésica, alteración cognitiva multidominio, obesidad, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno del pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos anímicos, depresión, manía, trastornos bipolares, neuralgia del trigémino, pérdida de audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis,

10 edema cerebral, dolor, estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, dolor postraumático, disquinesia tardía, trastornos del sueño, narcolepsia, trastornos de hiperactividad/déficit de atención, autismo, enfermedad de Asperger y trastorno de la conducta en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o

15 sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición opcionalmente comprende adicionalmente un antipsicótico atípico, un inhibidor de colinesterasa, dimebon o antagonista del receptor de NMDA. Tales antipsicóticos atípicos incluyen, pero sin limitación, ziprasidona, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol,

20 paliperidona; tales antagonistas del receptor de NMDA incluyen pero sin limitación memantina; y tales inhibidores de colinesterasa incluyen pero sin limitación donepezilo y galantamina.

Abreviaturas y Definiciones

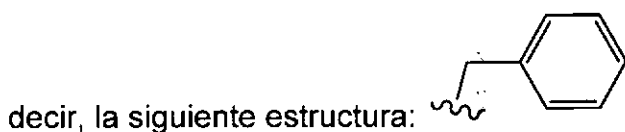
TABLA A – Abreviaturas

Ac	Acetilo
APCI	Ionización Química a Presión Atmosférica (en espectrometría de masas)
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
a	Ancho
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Doblete
dba	Dibencilideno acetona
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
dd	Doblete de dobletes
DMSO	dimetilsulfóxido
ES	Ionización por Electronebulización (en espectrometría de masas)
Et ₃ N	Trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
g	Gramo (s)
h	Hora (s)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (en RMN)
CLEM	Cromatografía Líquida – Espectrometría de masas
LDA	Litio diisopropilamida

EMBR	Espectrometría de masas de baja resolución (exploración de ionización positiva de electronebulización o termonebulización)
EMBR (ES ⁻)	Espectrometría de Masas de Baja resolución (exploración de ionización negativa de electronebulización)
m	Multiplete (espectral), metro (s), mili
m/z	proporción masa, carga (en espectrometría de masas)
MeOH	Metanol
MHz	Megahertzio
EM	Espectrometría de masas
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ppm	Partes por millón (en RMN)
MPa (psi)	Mega Pascales (libras por pulgada cuadrada)
c	Cuadruplete
s	Singlete
t	Triplete
Tf	Trifluorometanosulfonilo (triflilo)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMHD	2,2,6,6-Tetrametil-3,5-heptanodiona
Vol.	Volumen
δ	Desplazamiento químico

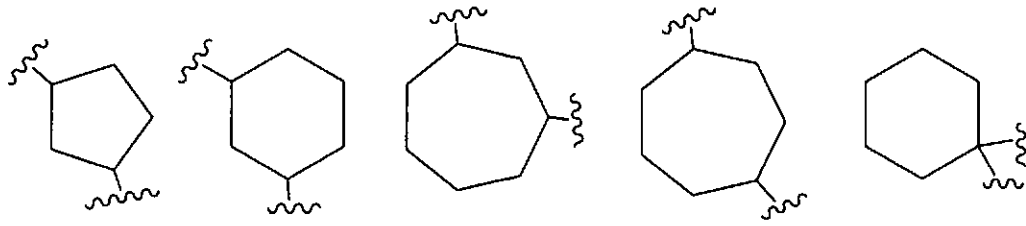
El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por retirada de un hidrógeno) que contiene de uno a veinte átomos de carbono; en una realización, de uno a veinte átomos de carbono; en otra realización, de uno a diez átomos de carbono; en otra realización, de uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo), pentilo, *iso*-amilo, hexilo y similares.

El término "bencilo" se refiere a un radical metilo sustituido con fenilo, es



El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido retirando un átomo de hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a diez átomos de carbono. Los Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "resto cicloalquileno" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido por la retirada de dos átomos de hidrógeno de un molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquileno tiene de tres a diez átomos de carbono. Los Ejemplos de cicloalquileno incluyen los que se indican a continuación:



El término "cicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados con un anillo aromático C_6-C_{10} o con un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo cicloalquilo condensado en forma de un sustituyente está unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando dicho grupo cicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el único o los distintos sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, están cada uno unidos a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático C_6-C_{10} condensado o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} o $=O$.

Un cicloalquilo puede ser un anillo sencillo, que típicamente contiene de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, 2 ó 3 anillos pueden estar condensados juntos, tal como biciclodecanilo y decalinilo.

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a diez y ocho átomos de carbono. Por ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes, tales como fenilo, naftilo y antracenilo. El término "arilo" también incluye sustituyentes, tales como fenilo, naftilo y antracenilo que está condensados con un anillo carbocíclico C_4-C_{10} , tal como un anillo carbocíclico

C₅ o C₆, o con un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo arilo condensado como sustituyente se une a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando dicho grupo arilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el único o los distintos sustituyentes, a menos
 5 que se indique otra cosa, están cada uno unido a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El carbocíclico C₄-C₁₀ condensado o anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o =O. Los Ejemplos de grupos arilo incluyen por consiguiente fenilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también
 10 conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antracenilo, fenantrenilo, benzonafteñil (también conocido como "fenalenilo") y fluorenilo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (es decir, alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, arilo, etc.) se indica mediante el prefijo "C_x-C_y-" en el que x es el mínimo e y es el número
 15 máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para ilustrar aún más, cicloalquilo C₃-C₆ se refiere a un cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente contiene uno
 20 o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica mediante el prefijo "X-Y miembros", en los que x es el mínimo e y es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5-8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto
 25 cíclico del heterocicloalquilo.

El término "hidrógeno" se refiere un sustituyente hidrógeno y puede representarse como -H.

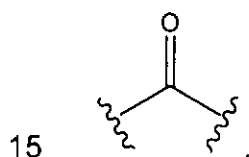
El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa junto con otro (otros) término(s), el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los Compuestos que portan un carbono al que uno o más sustituyentes hidroxi están unidos incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente hidroxi. Los Ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

El término "ciano" (también indicado como "nitrilo") significa -CN, que

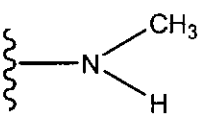


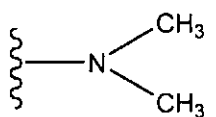
El término "carbonilo" significa -C(O)-, que también puede representarse como:



El término "amino" se refiere a -NH₂.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino, en el que al menos una cadena de alquilo está unida al nitrógeno del amino en lugar de un átomo de hidrógeno. Los Ejemplos de los sustituyentes alquilamino incluyen monoalquilamino, tal como metilamino (ilustrado por la formula -NH (CH₃)), que

también puede representarse:  y dialquilamino, tal como dimetilamino, (ilustrado por la fórmula $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), que también puede representarse:



- 5 El término "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como -F), cloro (que puede representarse como -Cl), bromo (que puede representarse como -Br) o yodo (que puede representarse como -I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es un flúor.

- El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido está
- 10 sustituido con uno o más seleccionados independientemente entre sustituyentes halógeno. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Cuando más de un hidrógeno está reemplazado con halógenos, los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Los Ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, diclorometilo,
- 15 difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo y heptafluoropropilo. Para ilustrar aún más, "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Los Ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen
- 20 clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi") y 2,2,2-trifluoroetoxi. Debería reconocerse que si un sustituyente está sustituido con más de un sustituyente halógeno, esos sustituyentes halógeno pueden ser iguales o diferentes (a menos que se

indique otra cosa).

El término "oxo" se refiere a $=O$.

El término "oxi" se refiere a un sustituyente éter, y que puede representarse como $-O-$.

- 5 El término "alcoxi" se refiere a un alquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como:

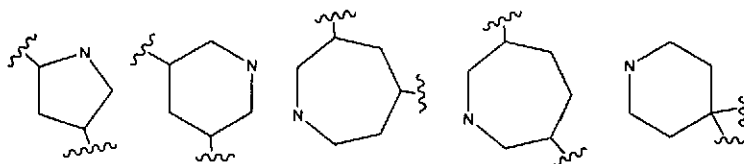
$-O-R$, en el que la R representa el grupo alquilo. Los Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

- El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido por la
- 10 retirada de un hidrógeno a partir de una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos restantes en el anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno,
- 15 nitrógeno y azufre. A heterocicloalquilo como alternativa puede comprender 2 ó 3 anillos condensados entre sí, en el que al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo del anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente heterocicloalquilo que se une al grupo puede ser al
- 20 menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo en forma de al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono del anillo en un anillo diferente de al menos un heteroátomo. De forma análoga, si el sustituyente heterocicloalquilo está en cambio sustituido con un grupo o sustituyente, el
- 25 grupo o sustituyente puede estar unido a un heteroátomo o puede estar unido a

un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo en forma de al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de al menos un heteroátomo.

- 5 El término "heterocicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados con un anillo aromático C₆-C₁₀ o con un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo heterocicloalquilo condensado en forma de un sustituyentes, está unido a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo.
- 10 Cuando dicho grupo heterocicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, uno o más sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, se unen entre sí para dar un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o para dar un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo aromático condensado C₆-C₁₀ o un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros puede
- 15 estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₆ o =O.

- La expresión "resto heterocicloalquilenos" se refiere a un sustituyente obtenido por la retirada de dos átomos de hidrógeno a partir de una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado que contiene un total de 3 a 14
- 20 átomos en el anillo, en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo. En una realización, un sustituyente heterocicloalquilenos tiene de tres a diez átomos en el anillo. Los Ejemplos de heterocicloalquilenos incluyen los que se indican a continuación:



El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo en que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los

5 átomo restantes en el anillo seleccionándose independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 ó 3 anillos condensados. Los Ejemplos de sustituyentes de heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5

10 miembros, tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de condensado de 6/5 miembros, tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos condenados de 6/6 miembros, tales como quinolinilo,

15 isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo de anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo que puede ser al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo en forma de al menos un heteroátomo o en el que el

20 átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo distinto de al menos un heteroátomo. De forma análoga, si el heteroarilo sustituido está en cambio sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido con al menos un heteroátomo o puede estar unido a un átomo de

carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo en forma de al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo distinto de al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye *N*-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de *N*-óxido de piridina.

Los ejemplos de heteroarilos y heterocicloalquilos de anillo simple incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furazanilo") o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo ó 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo") o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido con 1,2,4-triazinilo) y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo o 1,4-

oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo o p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

- 5 Los Ejemplos de heteroarilos de 2 anillos condensados incluyen, indolizinilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizinilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinil (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo o pirido[4,3-b]-piridinilo) y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, bencisoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

- 15 Los Ejemplos de heteroarilos o heterocicloalquilos de 3 anillos condensados incluyen 5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-hi]indol, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepina y dibenzofuranilo.

- Otros ejemplos de heteroarilos de anillo condensado incluyen
- 20 heteroarilos condensados con benzo, tales como, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o "pseudoisoindolilo"), indoleninilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzpirazolilo"), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo")), ftalazinilo,
- 25 quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo (también

conocido como "1,2-benzodiazinilo") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo")), benzopiranilo (incluyendo "cromanilo" o "isocromanilo"), benzotipiranilo (también conocido como "tiocromanilo"), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como "bencisoxazolilo"), antranililo, 5 benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo," "tionaftenilo" o "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo", o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, 10 benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo), bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo), tetrahidroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo y acridinilo.

El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes, tales como piridilo 15 y quinolinilo que están condensados con un anillo carbocíclico C_4 - C_{10} , tal como un anillo carbocíclico C_5 o C_6 , o con un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo arilo condensado como un sustituyente se une a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando dicho grupo heteroarilo condensado 20 está sustituido con uno o más sustituyentes, el único o los distintos sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, están cada uno unidos a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El carbocíclico C_4 - C_{10} o heterocíclico 4 a 10 miembros condensado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo 25 C_3 - C_{10} o $=O$.

Los ejemplos adicionales de heteroarilos y heterocicloalquilos incluyen:

- 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranoilo, 3-tetrahidrofuranoilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, N-diazolonilo sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzo[1,3]dioxina, benzo[1,4]dioxina, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-alfa]piridina, benzotianilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolizinilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores,

como se desprende de los grupos mencionados anteriormente, pueden estar unidos en C o unidos en N donde sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido en N) o pirrol-3-ilo (unido en C). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido en N) o imidazol-2-ilo (unido en C).

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por lo tanto, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no entran dentro de esta definición.

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido" un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente de alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. A modo ilustrativo, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente flúor y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes flúor. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente distinto de hidrógeno pueden ser iguales o diferentes (a menos que se indique otra cosa).

Si un sustituyente se define como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida en que haya) puede estar reemplazado por separado y/o junto con un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Si un nitrógeno

de un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en nitrógeno (en la medida en que haya) puede estar reemplazado con un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Un sustituyente
5 ilustrativo puede describirse como $-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico obtenido a partir de R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que está unido puede estar parcial o totalmente saturado. En una realización, el anillo heterocíclico consiste en 3 a 7 átomos. En otra realización, el anillo
10 heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, piridilo y tiazolilo.

La presente memoria descriptiva usa los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" de manera intercambiable.

Si un grupo de sustituyentes se describe de manera colectiva como que
15 están opcionalmente sustituidos con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes insustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos por los sustituyentes opcionales y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos por uno o más de los sustituyentes opcionales.

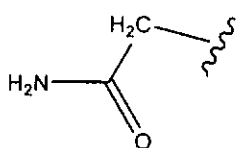
20 Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) sin sustituir; o (2) sustituido con hasta ese número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno o por hasta el número máximo de posiciones adecuadas en el sustituyente, que en cualquier caso es
25 inferior. Por lo tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un

heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones adecuadas podría estar opcionalmente sustituido con hasta únicamente tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como posiciones adecuadas tenga el heteroarilo. A modo ilustrativo, un tetrazolilo (que tiene únicamente una posición adecuada) podría estar opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente distinto de hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno de amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno amino estará opcionalmente sustituido con hasta 1 único sustituyente distinto de hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno secundario.

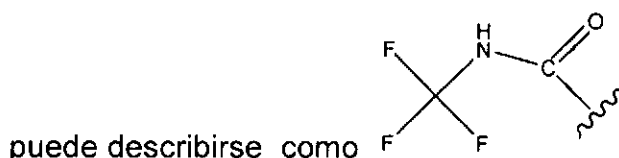
Un prefijo unido a un sustituyente de restos múltiples solo se aplica al primer resto. A modo ilustrativo, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, un prefijo C_1-C_6 en alquilcicloalquilo C_1-C_6 significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C_1-C_6 no describe el resto cicloalquilo. A modo de ilustración adicional, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que sólo el resto alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. Si la sustitución de halógeno solo sucede en el resto alquilo, el sustituyente podría describirse como "alcoxihaloalquilo". Si la sustitución de halógeno sucede en el resto alquilo y en el resto alcoxi, el sustituyente podría describirse como "haloalcoxihaloalquilo."

25 Cuando un sustituyente está comprendido de restos múltiples, a menos

- que se indique otra cosa, tiene la intención de que se use el resto final como el punto de unión al resto de la molécula. Por ejemplo, en un sustituyente A-B-C, el resto C se une al resto de la molécula. En un sustituyente A-B-C-D, el resto D se une al resto de la molécula. De forma análoga, en un sustituyente aminocarbonilmetilo, el resto metilo el resto metilo se une al resto de la molécula, donde el sustituyente también puede describirse como



. En un sustituyente trifluorometilaminocarbonilo, el resto carbonilo está unido al resto de la molécula, donde el sustituyente también



- puede describirse como
- 10 Si se describen sustituyentes como que están "seleccionados independientemente" entre un grupo, cada grupo se selecciona independientemente del otro. Cada sustituyente por lo tanto cada sustituyente puede ser igual o distinto del otro sustituyente (de los otros sustituyentes).

Isómeros

- 15 Cuando un centro asimétrico está presente en un compuesto de fórmula I, en lo sucesivo denominado como el compuesto de la invención, el compuesto puede existir en forma de isómeros ópticos (enantiómeros). En una realización, la presente invención comprende enantiómeros y mezclas, incluyendo mezclas racémicas de los compuestos de fórmula I. En otra realización, para los
- 20 compuestos de fórmula I que contienen más de un centro asimétrico, la presente invención comprende formas diastereoméricas (diastereómeros individuales y mezclas de los mismo) de los compuestos. Cuando un

compuesto de fórmula I contiene un grupo o resto alquenilo, pueden aparecer isómeros geométricos.

Formas Tautoméricas

La presente invención comprende las formas tautiméricas de los
5 compuestos de fórmula I. Donde los isómeros individuales son interconvertibles mediante un barrera de baja energía, puede aparecer un isomerismo tauomérico ('tautomerismo'). Éste puede tomar la forma de de un tautomerismo de protón en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto o oxima, o los llamados tautomerismos de
10 valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De ello se deduce que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomerismo. Las diversas proporciones de tautómeros en una forma sólida o líquida dependen de los diversos sustituyentes en la molécula, así como de la técnica de cristalización particular usada para aislar un compuesto.

Sales

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma sales obtenidas a partir de sales de ácidos orgánicos o inorgánicos. Dependiendo del compuesto en particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debida a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como estabilidad
20 farmacéutica mejorada a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseada en agua o en aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también puede usarse como una ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (a diferencia de,
25 por ejemplo, que se use en un contexto *in vitro*), la sal es preferentemente

farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada por combinación de un compuesto de fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuada para el consumo humano. Son sales farmacéuticamente aceptables particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad en agua en relación al precursor. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales incluidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuesto de la invención incluyen cuando es posible las que se obtienen a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, ácidos orgánicos, tales como ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y ácido trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, clases de ácidos orgánicos alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato,

maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, 5 ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

10 Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mimos pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio y magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio

15 cuaternario. En otra realización, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trimetilamina y cinc.

Pueden fabricarse sales orgánicas a partir de sales de amina

20 secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Pueden cuaternizarse grupos básicos que contienen nitrógeno agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, cloruros bromuros y yoduros de de metilo, etilo, propilo y

25 butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y

diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

En una realización, también pueden formarse semisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Profármacos

También dentro del alcance de la presente invención están los llamados "profármacos" del compuesto de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí solos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Pueden producirse profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, reemplazando de manera adecuada funcionalidades presentes en cualquiera de los compuestos de fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Isótopos

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en la fórmula I, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa

atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Se incorporan ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Administración y Dosificación

Típicamente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se ha descrito en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía
5 adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada para tal vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridas para tratar el progreso de la afección médica se determinan fácilmente por un experto en la materia usando enfoques preclínicos y clínicos familiares para la técnica de la medicina.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual por la que el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

15 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos
20 adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también
25 pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización,

los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o por vía vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo o al oído.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que
5 contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y condición médica del paciente, la gravedad de la afección, la vía de administración y la actividad del compuesto particular empleado. De este modo el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a
10 aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrado en dosis divididas o únicas) es típicamente de 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de
15 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg del compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden
20 contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente no más de 4 veces). Pueden usarse típicamente múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total si se desea.

25 Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en

forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0,01 mg a

5 aproximadamente 500 mg del principio activo o, en otra realización, de aproximadamente 1mg a aproximadamente 100 mg del principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante.

- 10 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares y abarca mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos
- 15 adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier etapa del desarrollo.

Uso en la Preparación de un Medicamento

- En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el
- 20 tratamiento de las afecciones enumeradas en el presente documento.

Composiciones Farmacéuticas

- Para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, el compuesto de la invención puede administrarse como un compuesto por sí mismo. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son
- 25 adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en

relación con el compuesto parental.

En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El
5 vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención puede acoplarse con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos dirigibles. También pueden estar
10 presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de la presente de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las composiciones y compuestos activos, por
15 ejemplo, pueden administrarse por vía oral, vía rectal, vía parenteral o vía tópica.

La administración oral de una forma de dosis sólida puede estar, por ejemplo, presentada en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas o comprimidos, conteniendo cada una una
20 cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede estar en forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En tales formas de dosificación sólida, los compuestos de fórmula I se combinan de forma ordinaria con uno o más adyuvantes. Tales
25 cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación

controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento o pueden prepararse con revestimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede estar en una forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica (es decir, agua). Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saporíferos (por ejemplo edulcorantes) y/o perfumantes.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. "Administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, por vía intraperitoneal, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, humectantes y/o agentes de suspensión adecuados.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los

compuestos de la presente invención se administran por un dispositivo transdérmico, la administración se conseguirá usando un parche del tipo de membrana porosa y de depósito o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración-véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo, incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular u ótica puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (es decir, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como un ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelan, pueden incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden

suministrarse por iontoforesis.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran de forma conveniente en forma de una solución o suspensión de un depósito de pulverización con
5 bomba que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol de un depósito presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como
10 una partícula de componente mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador en aerosol de un depósito presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrodinámica para producir una bruma fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor
15 adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosan o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Tal forma de dosis rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un
20 supositorio, la manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

También pueden usarse otros materiales vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por cualquiera de las técnicas
25 bien conocidas de farmacia, tales como procedimientos de administración y

formulación eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a procedimientos de administración y formulaciones eficaces se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se analiza en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's
 5 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N. Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Coadministración

10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o patologías. El compuesto o los compuestos de la presente invención y otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente (en la misma forma de dosificación o en formas de
 15 dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico ejemplar puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor de glutamato metabotrópico.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o
 20 más compuestos pueden administrarse de forma simultánea, a la vez o secuencialmente. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes vías de administración.

25 Las frases "administración a la vez", "coadministración", "administración

simultánea" y "administrado de forma simultánea" significan que los compuestos se administran en combinación.

Kits

La presente invención comprende adicionalmente kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un depósito para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

Intermedios

En otra realización, la invención se refiere a los nuevos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

Esquemas sintéticos Generales

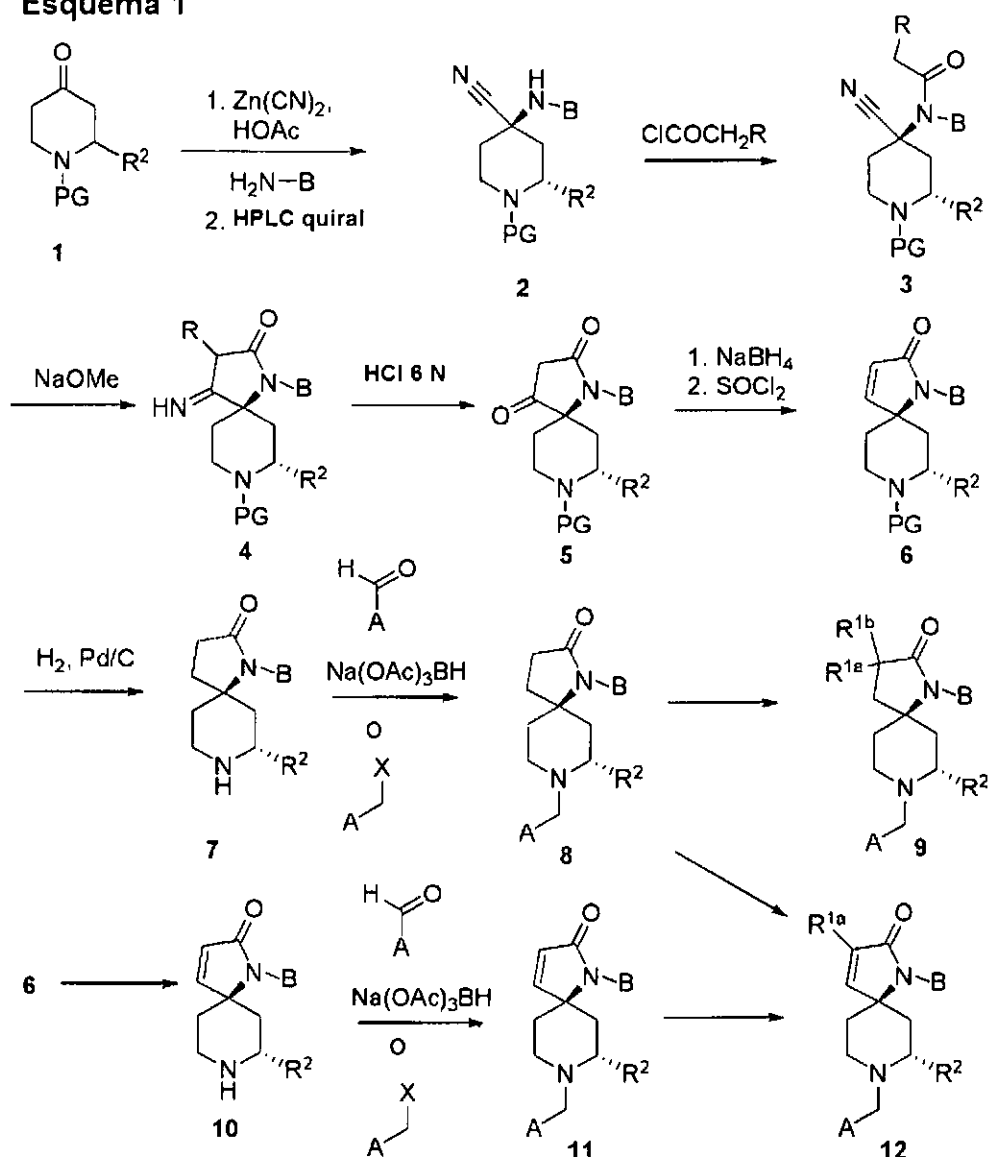
Los compuestos de la fórmula I puede prepararse por los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos en la materia. Los materiales de partida que se usan en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos de rutina conocidos en la técnica (tal como los procedimientos descritos en libros de referencia convencionales tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience)). Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación.

A lo largo de cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger grupos reactivos o sensibles en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en T. W. Greene, 5 Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991 y T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan en el presente documento por referencia.

10 Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción descritos más adelante en el presente documento A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes en los Esquemas se definen de la manera anterior. El aislamiento y la purificación del producto de los productos se consigue por 15 procedimientos convencionales, que son conocidos por un experto en la materia.

Se entenderá por un experto en la materia de los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se utilizan para la conveniencia de la representación y/o para reflejar el orden 20 en el que se introducen en los esquemas y no pretenden corresponderse necesariamente con los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones anexas. Los esquemas son representativos de procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No pretenden limitar el ámbito de la invención de ninguna forma.

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra la síntesis de derivados de lactama representados por la Fórmula I que emplean procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. En referencia al esquema 1, la reacción de Strecker de una piperidinona quiral protegida adecuadamente con cianuro de cinc en ácido acético seguido de separación quiral proporciona compuestos quirales 2. La acilación de la amina 2 con un cloruro de acilo adecuado proporciona los

compuestos **3**. La formación de la ceto amida **5** se consigue mediante un cierre catalizado por base de **4** seguido de descarboxilación/hidrólisis. La reducción del grupo carbonilo de **5** con borohidruro sódico seguido de la conversión en el cloruro y la eliminación proporciona **6**. La reducción de la enona y la retirada del grupo protector (en el caso de Cbz) se consigue con hidrogenación , proporcionando la lactama **7**. La aminación reductiva de **7** con un aldehído y triacetoxiborohidruro sódico o la alquilación de **7** con un haluro ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) y una base, tal como hidruro sódico proporciona el compuesto **8**. La instalación de R^{1a}/R^{1b} para proporcionar el compuesto **9** se realiza usando procedimientos conocidos por un experto en la materia. Como alternativa, la retirada del grupo protector del compuesto **6** (en el caso de Cbz éste se realiza con HCl 6 N) proporciona la enona **10**. La aminación reductiva de **10** con un aldehído y triacetoxiborohidruro sódico o la alquilación de **10** con un haluro ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) y una base, tal como hidruro sódico proporciona el compuesto **11**. La síntesis del compuesto **12** se consigue usando procedimientos conocidos por un experto en la materia a partir de los compuestos **8** u **11**.

Procedimientos experimentales y Ejemplos de Trabajo

Los siguientes ilustran la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, solos o junto con técnicas generales conocidas en la técnica.

Los experimentos se realizaron generalmente en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos en los que se usaron reactivos sensibles al oxígeno o la humedad. Se usaron generalmente disolventes y reactivos disponibles en el mercado sin purificación adicional, incluyendo

disolventes anhidros en su caso (generalmente, productos de Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Los datos de espectrometría de masas se indican tanto de instrumentación de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM) como de ionización química a presión atmosférica (APCI). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) en referencia a picos residuales de los disolventes deuterados utilizados.

Para los procedimientos de síntesis de referencia en otros Ejemplos o Procedimientos, pueden variar las condiciones de reacción (duración de la reacción y temperatura). En general, las reacciones se siguieron por cromatografía de capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a tratamiento cuando fue adecuado. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, los disolventes y las proporciones de disolvente usados para eluyentes/gradientes se escogieron para proporcionar R_f o tiempos de retención adecuados.

Preparación 1

(5*R*,7*S*),(5*S*,7*R*)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica (**P1**)

Etapas 1. Síntesis de 2-metil-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (**C1**). Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (235 g, 1,38 mol) a una solución fría de 4-metoxipiridina (150 g, 1,38 mol) y trietilamina (19 ml, 0,137 mol) en tetrahidrofurano anhidro (6 l), mientras se mantenía la temperatura por debajo de -50 °C. Se formó un precipitado de color blanco. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó a -60 °C durante 20 minutos. Después, se añadió gota a gota bromuro de

metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 650 ml, 1,95 mol) a -60 °C ~ -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que la cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) indicó que la reacción se había completado. Después de interrumpir la reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 N (500 ml), el color de la mezcla de reacción se volvió de color pardo-negro. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío, y el residuo y la fase acuosa se extrajeron con acetato de etilo (2 x 2 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad, dando **C1** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 1500 g, 4 lotes.

Etapa 2. Síntesis de 2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (**C2**). A una solución agitada del compuesto **C1** (750 g, 3,06 mol) en ácido acético (2,8 l) a 100 °C se le añadió polvo de cinc (795 g, 12,2 mol) durante 4 horas en cuatro porciones. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 l). Las fases orgánicas combinadas se basificaron con carbonato potásico sólido a pH 7~8, después se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 l), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad, dando **C2** en bruto en forma de un aceite de color negro-pardo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Gradiente: 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando **C2** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 836 g de 2 lotes, 3,38 mol, 61% en

9/

dos etapas. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,71-2,66 (dd, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,21-1,20 (d, 3H).

Etapas 3. Síntesis de (2S,4R)(2R,4S)-4-ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo racémico (C3). Se añadió gota a gota 3-fluoroanilina (376 g, 3,38 mol) a una solución del compuesto **C2** (418 g, 1,69 mol) en ácido acético (3 l) a temperatura ambiente. Después, se añadió en porciones cianuro de cinc (430 g, 3,66 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, punto en el que la cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de amonio (2 l) hasta pH = 7~8. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando **C3** en bruto (530 g), que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Gradiente: 1:20 a 1:2 de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar **C3** en forma de un aceite pardo compuesto por una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 846 g, 2 lotes, 2,30 mol, 68%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,31 (m, 5H), 7,24-7,15 (m, 1H), 6,66-6,59 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,63-4,43 (2 multipletes, 1H), 4,28-4,02 (2 multipletes, 1H), 3,85-3,76 (2 singletes anchos, 1H), 3,39-3,24 (m, 1H), 2,40-2,18 (varios multipletes, 3H), 1,83-1,58 (2 multipletes, 1H), 1,41-1,20 (2 dobletes, 3H).

Etapas 4. Síntesis de (2S,4R)(2R,4S)-4-ciano-4-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo

racémico (C4). Se añadieron 2,6-dimetilpiridina (242 g, 2,26 mol) y 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (255 g, 1,69 mol) a una solución de **C3** (415,5 g, 1,13 mol) en diclorometano anhidro (2 l) a 10 °C. La mezcla de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (500 ml) a 15 °C y la fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 l), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 1:15 después 1:5 después 1:1 de acetato de etilo:éter de petróleo), dando el compuesto **C4** en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 465 g, 2 lotes, 0,965 mol, 43%. Los datos de RMN indicaron que este material era un solo diastereómero. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,43 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 5,14-5,07 (m, 2H), 4,55 (s a, 1H), 4,24-4,09 (m, 3H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,46-1,35 (m, 1H), 1,28-1,20 (t, 3H).

Etapas 5. Síntesis de (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-4-amino-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-3,8-dicarboxilato de 8-bencilo 3-etilo racémico (C5). A una solución del compuesto **C4** (450 g, 0,934 mol) en metanol (3,4 l) a 15 °C se le añadió una solución de metóxido sódico (60,5 g, 1,12 mol) en metanol (600 ml). Se formó un precipitado de color amarillo. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1) mostró que el material se había consumido por completo. La reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se suspendió en metanol (100 ml) y agua (2 l); esta mezcla se enfrió a 5 °C y

se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N a pH 6. El sólido se filtró y se secó, obteniendo el compuesto **C5** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 445 g, 0,923 mol, 99%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,33 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 3H), 6,95-6,93 (m, 3H), 4,93-4,90 (d, 1H), 4,72-4,68 (d, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,30-1,26 (t, 3H), 0,95-0,92 (m, 3H).

Etapa 6. Síntesis de clorhidrato de (5R,7S)(5S,7R)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona racémico (C6). El compuesto **C5** (217 g, 0,45 mol) se añadió en porciones a ácido clorhídrico acuoso 6 N (2 l) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando **C6** en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 282 g, 2 lotes.

Etapa 7. Síntesis de (5R,7S)(5S,7R)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,4-dioxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo racémico (C7). A una solución de **C6** (140,5 g, 0,45 mol) en agua/tetrahidrofurano (400 ml/800 ml) a 5 °C se le añadió una solución de hidróxido sódico (90 g, 2,25 mol) en agua (400 ml). La reacción se volvió de color rojo-pardo. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (115,2 g, 0,67 mol). La solución, que se volvió de color amarillo, se agitó durante 1 hora a 0 °C, momento en el que la cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2) mostró que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo (500 ml) y la fase acuosa se separó, se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 4 N a pH 2-3, después la fase acuosa se extrajo con

acetato de etilo (3 x 1 l) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar **C7** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 84 g, 2 lotes, 0,205 mol, 23% en dos etapas. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,46-7,40 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 2H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,40-3,18 (AB cuadruplete, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,86-1,82 (d a, 1H), 1,74-1,72 (m, 1H), 1,26-1,24 (d, 3H).

Etapas 8. Síntesis de (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo racémico (**C8**). A una suspensión del compuesto **C7** (84 g, 0,205 mol) en metanol/tetrahidrofurano (2500 ml/500 ml) a 15 °C se le añadió en porciones borohidruro sódico (23,3 g, 0,614 mol). Después de que se completara la adición, la solución era de color amarillo. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora, momento en el que la cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (2 l). La mezcla se lavó con agua (500 ml), después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar **C8** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 84 g, 0,204 mol, 99%.

Etapas 9. Síntesis de (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo racémico (**C9**). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (73,68 g, 0,614 mol) a una solución del compuesto **C8** (84 g, 0,204 mol) en piridina (1,5 l) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó a 50 °C durante 5 horas.

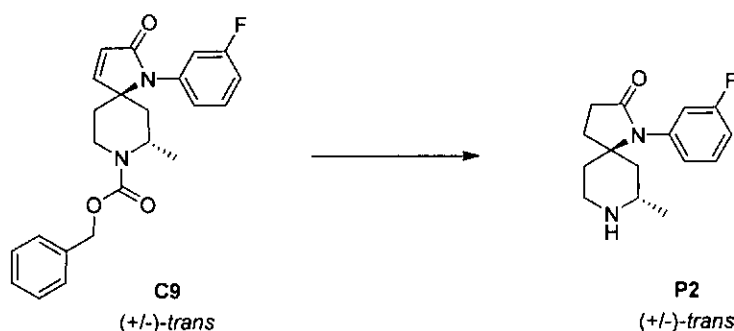
Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH 7. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar **C9** en forma de un jarabe de color pardo. Rendimiento: 62 g, 0,157 mol, 77%. LCMS m/z 395,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64-7,62 (d, 1H), 7,52-7,37 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 5H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,34-6,32 (d, 1H), 5,08 (s a, 2H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,47-1,44 (d a, 1H), 1,32-1,30 (d, 3H).

Etapa 10. Síntesis de (5R,7S)(5S,7R)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica (P1). A una solución de **C9** (20 g, 51 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso 6 N (200 ml) a temperatura ambiente. Después, la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, tiempo durante el cual la solución de color pardo se volvió de color amarillo. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a la mitad del volumen inicial y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Estos extractos orgánicos se descartaron. La fase acuosa se enfrió a 10 °C y se basificó con hidróxido sódico acuoso saturado a pH 11 y después se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando **P1** en forma de un jarabe sólido de color rojo. Rendimiento: 12 g, 46 mmol, 90%. LCMS m/z 261,3 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,44-7,35 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03-7,02

(d, 1H), 7,00-6,98 (d, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,18-6,16 (d, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,70-1,61 (dd, 1H), 1,08-1,02 (d, 3H).

Preparación 2

- 5 (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-Fluorófenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica (P2)



Síntesis de **P2**. Una mezcla de **C9** (20 g, 51 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (2 g) en metanol (200 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 0,31 MPa (45 psi) a temperatura ambiente durante 18 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1 y diclorometano/metanol = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío; después el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla se enfrió a 10 °C y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N a pH 2-3, después de lo cual la fase acuosa se separó y se mantuvo a 10 °C. Después, ésta se basificó a pH 11 con hidróxido sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). Estas cinco fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, dando **P2** en forma de un jarabe sólido de color rojo. Rendimiento: 9,0 g; 34 mmol, 67%. LCMS *m/z* 263,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,34 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,95-6,93 (m,

1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 3H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,50-1,41 (dd, 1H), 1,08-1,02 (d, 3H).

Preparación 3

5 (5*R*,7*S*)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (**P3**)

Etapa 1. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (**C10**). Una solución de (2*S*)-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (véase C. Coburn y col., Publicación de Solicitud de Patente PCT WO 2007011810 A1 20070125) (31 g, 125 mmol) en
10 ácido acético (250 ml) se trató con 3-fluoroanilina (24,1 ml, 250 mmol) seguido de cianuro de cinc (36,8 g, 313 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el que se enfrió en un baño de hielo y se basificó lentamente con una solución acuosa de hidróxido de amonio. La mezcla resultante se extrajo tres veces con
15 diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 20% a 40% de acetato de etilo en heptano) proporcionó una mezcla de **C10** y su isómero (2*S*,4*S*)-4-ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (**C11**) en forma de un aceite. Rendimiento: 36 g, 98
20 mmol, 78%. Este material se sometió a cromatografía usando una columna Chiralcel OJ-H, 5 µm, 30 x 250 mm (Fase móvil: 70/30 CO₂/metanol; Caudal: 120 g/min), proporcionando 14,6 g (32%) de **C10** en forma de un aceite. Tiempo de retención: 3,45-4,46 min, MS (APCI) *m/z* 341,1 (M-CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,70 (ddd, J = 13,3, 13,3, 4,4 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 13,9, 6,6 Hz, 1H), 2,46 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,73 (s a, 1H),
25

4,28 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,16 (AB cuadruplete, $J = 12,3$ Hz, 2H), 6,60-6,67 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,37 (m, 5H).

Etapas 2. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-ciano-4-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (C12). Se añadió
 5 2,6-dimetilpiridina (99%, 4,80 ml, 40,8 mmol) a una solución de **C10** (10 g, 27 mmol) en diclorometano (136 ml). Después, se añadió gota a gota 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (4,48 ml, 35,4 mmol) de un embudo de adición y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua (80
 10 ml), con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (80 ml) y después se secó sobre sulfato sódico. A la filtración y a la retirada del disolvente al vacío le siguió purificación cromatográfica sobre gel de sílice (Eluyente: 30% acetato de etilo en heptano), proporcionando **C12** (6,64 g) en forma de un aceite de color amarillo. Las fracciones mixtas se sometieron de nuevo a cromatografía,
 15 proporcionando más **C12**. Rendimiento total: 8,24 g, 17,1 mmol, 63%. LCMS m/z 482,0 ($M+1$). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,44 (2 dobletes, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,33 (m, asumido 1H, parcialmente oscurecido por un pico de disolvente), 4,09 (2 cuadrupletes, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 2H), 4,15 (m, 1H),
 20 4,54 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 6H), 7,53 (m, 1H).

Etapas 3. Síntesis de (5*R*,7*S*)-4-amino-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-3,8-dicarboxilato de 8-bencilo 3-etilo (C13). Se añadió metal sódico (426 mg, 18,5 mmol, prelavado con heptano) a metanol (12 ml) y se dejó reaccionar por completo. Después, esta solución de metóxido
 25 sódico se añadió a una solución a 0 °C de **C12** (6,64 g, 14,2 mmol) en metanol

(45 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 45 minutos y se concentró, proporcionando **C13** en forma de una pasta de color amarillo, que se recogió para la siguiente transformación sin purificación. Rendimiento: 6,84 g, 14,2 mmol, 100%.

5 LCMS m/z 482,1 ($M+1$). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,01 (dd, $J = 14,7, 11,3$ Hz, 1H), 2,12 (dd, $J = 14,6, 6,8$ Hz, 1H), 2,19 (dd, $J = 15,4, 4,8$ Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,97 (dd, $J = 14,0, 6,6$ Hz, 1H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,95 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,10 (d a, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,26
10 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 4H).

Etapas 4. Síntesis de clorhidrato de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (**C14**). El compuesto **C13** (8,0 g, 17 mmol) se añadió en porciones una solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico (130 ml) y la suspensión de color amarillo se calentó a reflujo durante 28 horas. Después de
15 enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se destiló azeotrópicamente cinco veces con tolueno, después se secó a alto vacío durante 18 horas, proporcionando **C14** en forma de un sólido de color verde-gris. Rendimiento: 6,3 g, cuantitativo asumido. LCMS m/z 277,1 ($M+1$).

Etapas 5. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,4-dioxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (**C15**). Una solución de **C14** de la etapa anterior (4,73 g, <15,1 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (20 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de hidróxido sódico (4,11 g, 103 mmol) en agua (19 ml). Se añadió cloroformiato de bencilo (95%, 4,61 ml, 30,8 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió otra
25 porción de cloroformiato de bencilo (95%, 1,28 ml, 8,6 mmol) y la reacción se

agitó durante 2 horas más a 0 °C. Después de la concentración al vacío para retirar tetrahidrofurano, el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, y el producto en bruto se

5 purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 5% a 100% de acetato de etilo en heptano, después 30% a 100% de acetato de etilo en heptano). El material resultante (5,78 g) se identificó como el carbonato de enol bencilo por espectroscopia de masas y análisis RMN. La mayor parte de este material (5,05 g) se disolvió en tetrahidrofurano (aproximadamente 60 ml) y se

10 agitó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 200 ml, 200 mmol) durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando **C15** en forma de un aceite de color pardo, contaminado con

15 material aromático extraño. Rendimiento 4 g, <9,7 mmol. LCMS m/z 411,1 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) Solo picos del producto: δ 1,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 3,22 (d, mitad de cuadruplete de AB, $J = 21,9$ Hz, 1H), 3,39 (d, mitad de cuadruplete de AB, $J = 21,9$ Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,93 (d a,

20 $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,44 (ddd, $J = 8,3, 8,3, 6,3$ Hz, 1H).

Etapas 6. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (**C16**). Una solución de **C15** (881 mg, 2,15 mmol) en metanol (25 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se trató en porciones con borohidruro sódico (98%, 248 mg, 6,42 mmol) y la

25 solución de color amarillo resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió

agua (5 ml), los volátiles se retiraron al vacío, la mezcla restante se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron; el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo), proporcionando **C16** en forma de una espuma de color pardo claro. Rendimiento 620 mg, 1,50 mmol, 70%. LCMS m/z 413,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Mezcla de dos diastereómeros, picos seleccionados: δ 1,18 y 1,21 (2 dobletes, $J = 7,0, 7,2$ Hz, 3H), 1,36 (m, <1H), 1,90 (m, <1H), 2,07 and 2,18 (2 dobletes anchos, $J = 13,1, 11,3$ Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,29 (m, 6H).

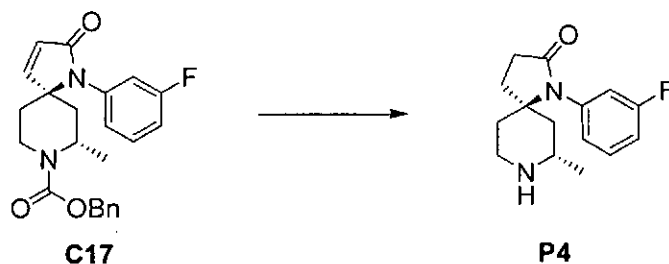
Etapas 7. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (**C17**). Una solución de **C16** (510 mg, 1,24 mmol) en piridina (8,83 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de tionilo (0,270 ml, 3,71 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después a 50 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se neutralizó por lavado repetido con una solución acuosa de bicarbonato sódico (4 x 10 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 20%-100% de acetato de etilo en heptano), proporcionando **C17**. Rendimiento: 300 mg, 0,76 mmol, 61%. LCMS m/z 395,5 (M+1). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,50 (d a, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 5,09 (m, 2H), 6,34 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,91 (d a, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14

(m, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H), 7,43 (ddd, J = 8,2, 8,2, 6,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

Etapas 8. Síntesis de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (P3). El Compuesto **C17** (150 mg, 0,38 mmol) se disolvió en metanol (0,19 ml) y ácido clorhídrico acuoso 6 N (1,27 ml, 7,6 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío a la mitad de su volumen original y después se extrajo con acetato de etilo; este extracto se descartó. La fase acuosa se enfrió a 10 °C, se basificó a pH 11 con una solución 1 N de hidróxido sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, dando **P3** en forma de un aceite. Rendimiento 32 mg, 0,12 mmol, 32%. LCMS *m/z* 261,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,62 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,96 (ddd, J = 14,1, 10,9, 4,9 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 12,7, 10,9, 3,3 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,89 (ddd, J = 12,6, 4,6, 4,6 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,03 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,41 (ddd, J = 8,0, 8,0, 6,4 Hz, 1H).

Preparación 4

(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (P4)



20

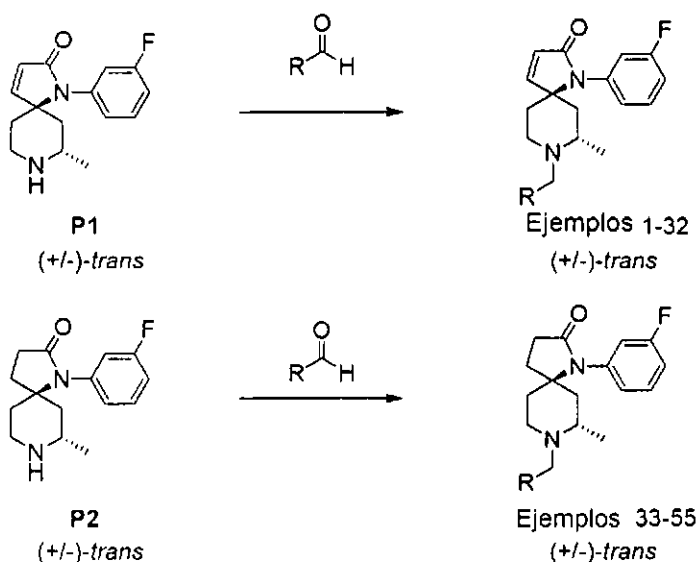
Síntesis de P4. El Compuesto **C17** (150 mg, 0,38 mmol) e hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, 26,7 mg, 0,038 mmol) se combinaron en

metanol (4,75 ml) y se hidrogenaron durante 18 horas a 0,31 MPa (45 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa Acrodisc® y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando **P4** en forma de un aceite. Rendimiento: 70 mg, 0,27 mmol, 71%. LCMS m/z 263,5 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,59 (dd, $J = 14,2, 9,2$ Hz, 1H), 1,86 (ddd, $J = 14,3, 10,2, 4,5$ Hz, 1H), 1,98-2,14 (m, 4H), 2,50-2,58 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,88 (ddd, $J = 13,0, 4,9, 4,9$ Hz, 1H), 6,84 (ddd, $J = 9,3, 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,06 (dddd, $J = 8,3, 8,3, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,2, 8,2, 6,4$ Hz, 1H).

10

Ejemplos 1-86

(5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-onas 8-sustituidas racémicas y (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-onas 8-sustituidas



15

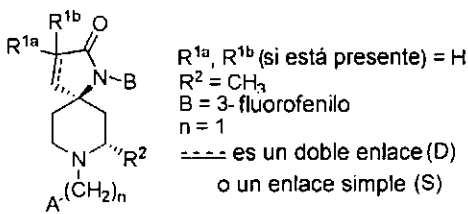
Síntesis de Ejemplos 1-86. Una solución del compuesto **P1** o **P2** (0,19 M en dicloroetano, 400 μ l, 75 μ mol) se puso en un vial de 8 ml y se trató con el componente aldehído (solución 0,25 M en dicloroetano, 300 μ l, 75 μ mol). Se

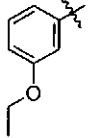
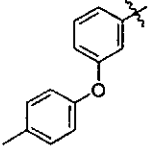
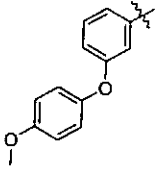
añadió triacetoxiborohidruro sódico (225 µmol) a cada vial, que después se taparon y se agitaron a 30 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró usando un sistema SpeedVac y los productos en bruto se purificaron por HPLC preparativa. Véase Tabla 1 para datos de caracterización.

5 La Tabla 1 muestra la estructura de los compuestos y datos biológicos pertinentes que se midieron en cada caso, tanto en el compuesto como en una base libre o en la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito en la Tabla. Cada ensayo se describe en mayor detalle a continuación en el presente documento.

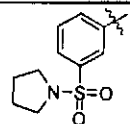
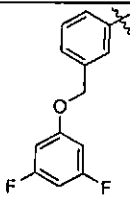
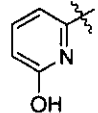
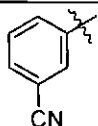
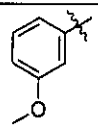
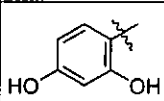
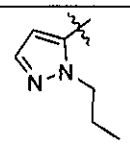
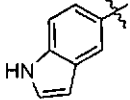
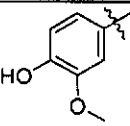
10

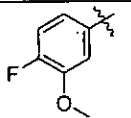
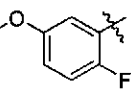
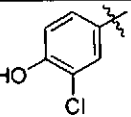
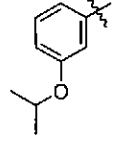
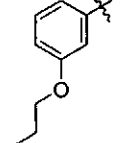
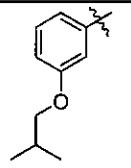
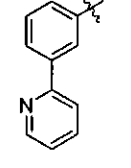
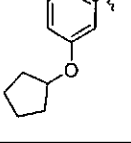
Tabla 1



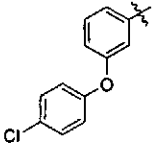
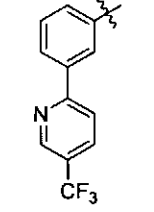
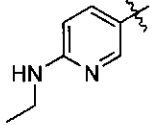
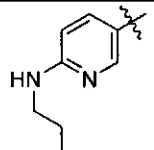
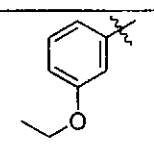
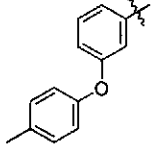
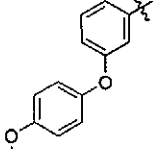
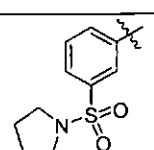
Ex N°	A		Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²
1		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-Etoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	394,2	395	2,066 ³
2		D	***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[3-(4-metilfenoxi)bencil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	456,2	457	2,583 ³
3		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-[3-(4-metoxifenoxi)bencil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	472,2	473	2,456 ³

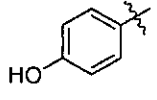
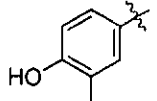
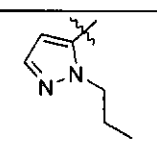
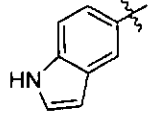
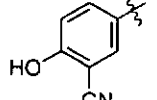
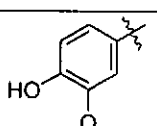
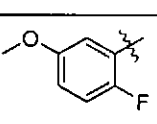
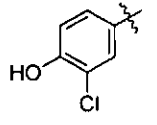
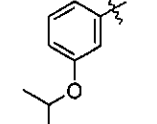
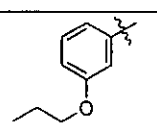
98

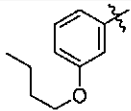
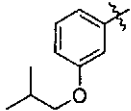
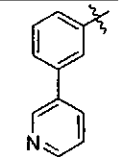
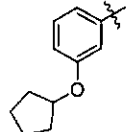
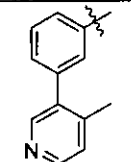
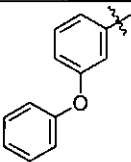
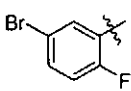
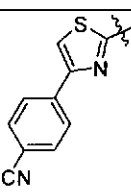
Ex Nº	A	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²	
4		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	483,2	484	2,003 ³
5		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-{3-[(3,5-Difluorofenoxi)metil]bencil}-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	492,2	493	1,901 ⁴
6		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-[(6-hidroxipiridin-2-il)metil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	367,2	368	1,595 ⁵
7		D	**	3-[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-il]metil]benzoniitrilo racémico	375,2	376	0,950 ³
8		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(3-metoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	380,2	381	1,796 ³
9		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(2,4-Dihidroxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	382,2	383	1,814 ⁵
10		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[(1-propil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	382,2	383	0,977 ³
11		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(1 <i>H</i> -indol-5-ilmetil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	389,2	390	1,669 ³
12		D	***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	396,2	397	1,813 ⁵

Ex Nº	A		Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²
13		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	398,2	399	1,845 ³
14		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(2-Fluoro-5-metoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	398,2	399	1,859 ³
15		D	***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-Cloro-4-hidroxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	400,1	401	0,938 ³
16		D	***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	408,2	409	2,226 ³
17		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-(3-propoxibencil)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	408,2	409	2,300 ³
18		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(3-isobutóxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	422,2	423	2,483 ³
19		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-(3-piridin-2-ilbencil)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	427,2	428	1,970 ⁵
20		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(ciclopentiloxi)bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	434,2	435	2,470 ³

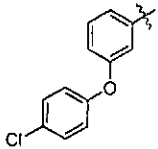
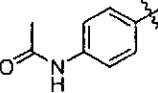
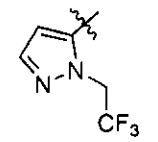
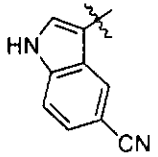
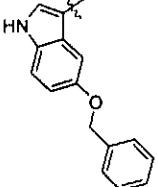
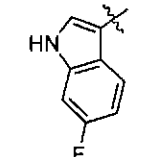
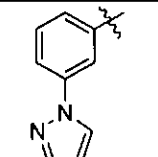
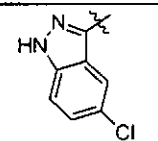
Ex N°	A		Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²
21		D	***	(5R,7S),(5S,7R)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-(4-metilpiridin-3-il)bencil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	441,2	442	1,783 ⁵
22		D	**	(5R,7S),(5S,7R)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-(3-fenoxibencil)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	442,2	443	1,530 ⁴
23		D	**	(5R,7S),(5S,7R)-8-(5-Bromo-2-fluorobencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	446,1	447	2,009 ³
24		D	*	(5R,7S),(5S,7R)-8-(3-Bromo-4-fluorobencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	446,1	447	2,102 ³
25		D	**	5-(3-(((5R,7S),(5S,7R)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-il)metil)fenil)nicotinonitrilo racémico	452,2	453	1,981 ³
26		D	**	4-(2-(((5R,7S),(5S,7R)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-il)metil)-1,3-tiazol-4-il)benzonitrilo racémico	458,2	459	2,154 ³
27		D	**	3-(2-(((5R,7S),(5S,7R)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-il)metil)-1,3-tiazol-4-il)benzonitrilo racémico	458,2	459	2,173 ³
28		D	**	3-(((5R,7S),(5S,7R)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-il)metil)-N-isopropilbencenosulfonamida racémica	471,2	472	1,852 ³

Ex Nº	A		Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²
29		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(4-Clorofenoxi)bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaéspro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	476,2	477	3,586 ⁶
30		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-{3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]bencil}-1,8-diazaéspro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	495,2	496	2,457 ³
31		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[[6-(Etilamino)piridin-3-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaéspro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	394,2	395	2,520 ⁶
32		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[[6-(propilamino)piridin-3-il]metil]-1,8-diazaéspro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	408,2	409	1,610 ⁵
33		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-Etoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaéspro[4,5]decan-2-ona racémica	396,2	397	2,067 ³
34		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[3-(4-metilfenoxi)bencil]-1,8-diazaéspro[4,5]decan-2-ona racémica	458,2	459	2,582 ³
35		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-[3-(4-metoxifenoxi)bencil]-7-metil-1,8-diazaéspro[4,5]decan-2-ona racémica	474,2	475	3,413 ⁶
36		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[3-(pirrolidin-1-il sulfonil)bencil]-1,8-diazaéspro[4,5]decan-2-ona racémica	485,2	486	1,961 ³

Ex N°	A		Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²
37		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(4-hidroxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	368,2	369	2,485 ⁶
38		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-metilbencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	382,2	383	1,001 ³
39		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[(1-propil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metil]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	384,2	385	1,943 ⁵
40		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(1 <i>H</i> -indol-5-ilmetil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	391,2	392	1,685 ³
41		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il[metil]-2-hidroxibenzonitrilo racémico	393,2	394	1,780 ⁵
42		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	398,2	399	2,684 ⁷
43		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(2-Fluoro-5-metoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	400,2	401	1,861 ³
44		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-Cloro-4-hidroxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	402,2	403	0,957 ³
45		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	410,2	411	2,222 ³
46		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-(3-propoxibencil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	410,2	411	2,298 ³

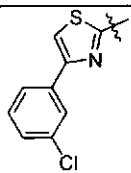
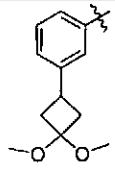
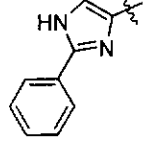
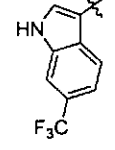
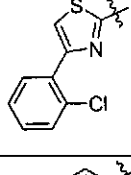
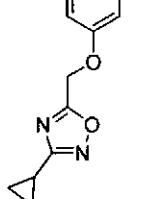
Ex Nº	A	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²	
47		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(3-Butoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	424,3	425	2,478 ³
48		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-(3-isobutoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	424,3	425	3,539 ⁵
49		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-(3-piridin-3-ilbencil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	429,2	430	2,888 ⁶
50		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(Ciclopentiloxi)bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	436,3	437	2,468 ³
51		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[3-(4-metilpiridin-3-il)bencil]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	443,2	444	1,808 ⁵
52		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-(3-fenòxibencil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	444,2	445	2,577 ⁵
53		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-(5-Bromo-2-fluorobencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	448,1	449	2,288 ⁵
54		S	*	4-(2-(((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil)-1,3-tiazol-4-il)benzonitrilo racémico	460,2	461	2,124 ³

101

Ex Nº	A		Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²
55		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(4-clorofenoxi)bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	478,2	479	2,615 ³
59		D	***	N-(4-[[[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-il]metil]fenil]acetamida racémica	407,2	408	1,978 ⁵
60		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]metil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	422,2	423	2,225 ⁵
61		D	**	3-[[[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-il]metil]-1 <i>H</i> -indolo-5-carbonitrilo racémico	414,2	415	1,797 ³
62		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[[5-(Benciloxi)-1 <i>H</i> -indol-3-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	495,2	496	1,723 ⁴
63		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	407,2	408	2,024 ³
64		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)bencil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	416,2	417	1,985 ³
65		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[[5-(Cloro-1 <i>H</i> -indazol-3-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	424,1	425	2,038 ³

Ex N°	A		Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²
66		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[(6-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	403,2	404	2,163 ³
67		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[[6-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]metil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	457,2	458	2,501 ⁵
68		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-{3-[(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]bencil}-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	488,2	489	2,316 ³
69		S	**	N-(4-[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]fenil)acetamida racémica	409,2	410	1,964 ⁵
70		S	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(5-Cloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	425,2	426	2,185 ³
71		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-{[4-(3-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	467,1	468	1,864 ⁴
72		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>), (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-{[4-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	463,2	464	2,36 ³

Ex N°	A	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²	
73		D	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-8-[[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	463,2	464	2,335 ³
74		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	409,2	410	2,019 ³
75		S	*	4-(((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil)fenil)carbamato de metilo racémico	425,2	426	1,767 ³
76		S	*	3-(((5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil)-1 <i>H</i> -indolo-5-carbonitrilo racémico	416,2	417	1,793 ³
77		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]metil]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	424,2	425	2,157 ⁵
78		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[(5-Cloro-1 <i>H</i> -indazol-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	426,2	427	2,024 ³
79		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)bencil]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	418,2	419	1,982 ³
80		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(Ciclopropiloxi)-4-(difluorometoxi)bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	472,2	473	2,394 ³

Ex N°	A		Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Calc. Exact. Mol. P.	Spec. Masas (M+1)	TR de HPLC (min) ²
81		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[[4-(3-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaéspiro[4,5]decan-2-ona racémica	469,1	470	1,779 ⁴
82		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-(3,3-Dimetóxiciclobutil)bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	464,2	465	2,288 ³
83		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[[2-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]metil]-1,8-diazaéspiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	416,2	417	1,747 ³
84		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(3-Fluorofenil)-7-metil-8-[[6-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]metil]-1,8-diazaéspiro[4,5]decan-2-ona racémica	459,2	460	2,562 ⁵
85		D	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[[4-(2-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona racémica	467,1	468	2,479 ³
86		S	*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>),(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-8-[3-[(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiázo-5-il)metoxi]bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica	490,2	491	2,307 ³

¹ Cl₅₀ del Ensayo Acelular de la actividad de BACE: 1 nM a 1 μM ****, 1 μM a 10 μM ***, 10 μM a 100 μM**, 100 μM a 300 μM*

² condiciones de HPLC: Caudal 0,8 ml/min; 50 °C; columna y gradiente en pie para cada valor.

5 ³ Columna: Ymc ODS-AQ, 2,0 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,0375% en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,01875% en acetonitrilo (v/v);

Gradiente:	
0 minutos	B al 10%
0,5 minutos	B al 10%
4 minutos	B al 100%
4,3 minutos	B al 10%
4,7 minutos	B al 10%

⁴ Columna: Ymc ODS-AQ, 2,0 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: TFA al 0,0375% en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,01875% en acetonitrilo (v/v);

Gradiente:	
0 minutos	B al 25%
0,5 minutos	B al 25%
4 minutos	B al 100%
4,3 minutos	B al 25%
4,7 minutos	B al 25%

5 ⁵ Columna: Ymc ODS-AQ, 2,0 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: TFA al 0,0375% en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,01875% en acetonitrilo (v/v);

Gradiente:	
0 minutos	B 1%
0,6 minutos	B 5%
4 minutos	B al 100%
4,3 minutos	B al 1%
4,7 minutos	B al 1%

⁶ Columna: Welch XB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: NH_4OH al 0,05% en agua (v/v); Fase móvil B: acetonitrilo al 100%;

Gradiente:	
0 minutos	B al 5%
0,5 minutos	B al 5%
3,4 minutos	B al 100%
4,2 minutos	B al 100%
4,21 minutos	B al 5%
4,7 minutos	B al 5%

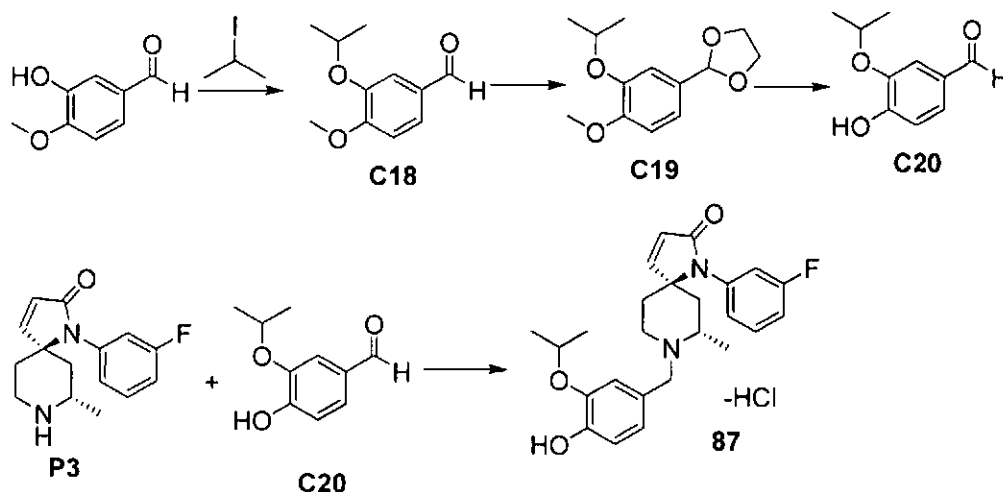
⁷ Columna: Ymc ODS-AQ, 2,0 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: TFA al 0,0375% en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,01875% en acetonitrilo (v/v);

Gradiente:	
0 minutos	B al 0%
1,0 minutos	B al 5%
4,0 minutos	B al 70%
4,1 minutos	B al 0%
4,7 minutos	B al 0%

108

Ejemplo 87

Clorhidrato de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (87)

Esquema 3Etapa 1. Síntesis de 3-isopropoxi-4-metoxibenzaldehído (C18).

Una solución de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (5,00 g, 32,9 mmol) en dimetilformamida (100 ml) se trató con carbonato potásico (9,08 g, 65,7 mmol) y 2-yodopropano (6,57 ml, 65,7 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas y después se añadió más 2-yodopropano (3,29 ml, 32,9 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante una hora más. Después, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó, se filtró y se concentró al vacío , proporcionando **C18** en forma de un aceite. Rendimiento: 4,60 g, 23,7 mmol, 72%. LCMS m/z 195,2 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 3,95 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 9,85 (s, 1H).

Etapla 2. Síntesis de 2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)-1,3-dioxolano (C19).

Se añadieron etilen glicol (99%, 2,63 ml, 47,4 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (97%, 75 mg, 0,38 mmol) a una solución de **C18** (4,6 g, 23,7 mmol) en tolueno (79 ml). El matraz de reacción se equipó con un
 5 purgador Dean-Stark y los contenidos se calentaron a reflujo durante 5 horas. La reacción se vertió en una solución acuosa de carbonato potásico y después la fase orgánica se lavó dos veces más con una solución acuosa de carbonato potásico y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró; Los análisis por RMN y LCMS
 10 revelaron que la reacción estaba incompleta, por tanto el producto se sometió de nuevo a las condiciones de reacción, calentando a reflujo durante 18 horas. El tratamiento se repitió, proporcionando **C19** en forma de un aceite. Rendimiento: 5,0 g, 21,0 mmol, 89%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,57 (septuplete, J = 6,0
 15 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H).

Etapla 3. Síntesis de 4-hidroxi-3-isopropoxibenzaldehído (C20).

Se añadió alambre de litio (cortado en pequeños segmentos, 204 mg, 29,4 mmol) se añadió a una solución de clorodifenilfosfina (2,17 ml, 11,7 mmol) en tetrahidrofurano (18,7 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, una
 20 solución de **C19** (2,00 g, 8,39 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de color rojo oscuro y la reacción se agitó durante 2 horas. Después, se filtró en una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con éter dietílico (3 x 15 ml); Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y las fases acuosas se combinaron y
 25 se enfriaron en un baño de hielo. Esta fase acuosa se acidificó con ácido

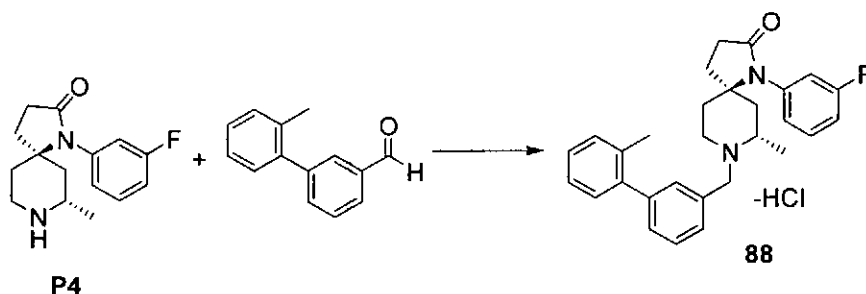
clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml) y estas tres fases orgánicas se combinaron y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró al vacío para dar **C20** en forma de un aceite. Rendimiento: 740 mg, 4,11 mmol, 49%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 4,73 (septuplete, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 9,82 (s, 1H).

Etapas 4. Síntesis de **87**. El Compuesto **C20** (20,7 mg, 0,115 mmol) en dicloroetano (0,5 ml) se combinó con una solución de **P3** (20 mg, 0,077 mmol) en dicloroetano (0,4 ml). Se añadió ácido acético (4 μl , 0,07 mmol). Después de 5 horas de agitación, la reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (32,6 mg, 0,154 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas. Después, se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 20%-70% de acetato de etilo en heptano), proporcionando la base libre de **87** en forma de un aceite. Rendimiento: 7,8 mg, 0,018 mmol, 23%. LCMS m/z 425,2 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,33 (2 dobletes solapados, $J = 6,0, 6,0$ Hz, 6H), 1,59 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,97 (ddd, $J = 13,1, 9,8, 4,1$ Hz, 1H), 2,11 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 12,5, 5,3, 4,3$ Hz, 1H), 2,64 (ddd, $J = 12,7, 9,8, 3,0$ Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,35 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,52 (septuplete, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,63 (s a, 1H), 6,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,77 (s a, 1H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89 (ddd, $J = 9,5, 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,95 (d a, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,4, 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,38-7,44 (m,

2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3). No todas las señales esperadas se observaron. δ 15,16, 22,06, 22,12, 33,63, 40,34, 43,96, 51,00, 57,80, 71,47, 113,62, 113,95, 115,60 (d, $J = 21$ Hz), 118,12 (d, $J = 22$ Hz), 121,48, 124,93, 126,60 (d, $J = 3$ Hz), 130,38 (d, $J = 9$ Hz), 144,41, 145,61, 153,60. La sal clorhidrato se preparó disolviendo la base libre de **87** en éter dietílico y tratando la solución con una solución 1,0 M de ácido clorhídrico en éter, seguido de concentración al vacío. El Compuesto **87** se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 8,6 mg, 0,18 mmol, 100%.

Ejemplo 88

10 Clorhidrato de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[(2'-metilbifenil-3-il)metil]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (**88**)

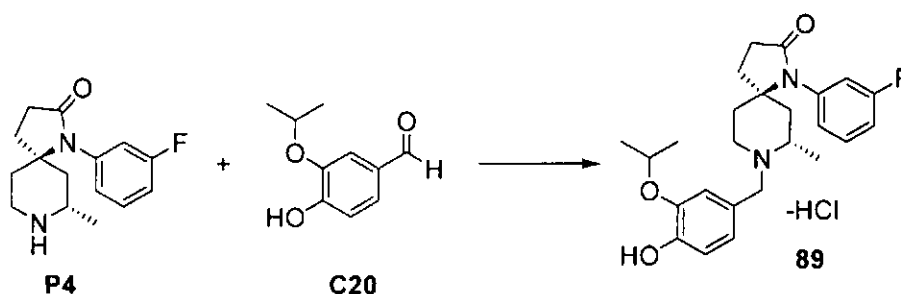


El Compuesto **88** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **87** en el Ejemplo 87, excepto que se usaron **P4** y 2'-metilbifenil-3-carbaldehído en lugar de **P3** y **C20**, proporcionando la base libre de **88** en forma de un aceite. Rendimiento: 16,5 mg, 0,037 mmol, 48%. LCMS m/z 443,2 ($M+1$). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (dd, $J = 13,2, 5,4$ Hz, 1H), 2,13 (ddd, $J = 12,4, 9,5, 9,5$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,31 (ddd, $J = 12,7, 8,8, 3,9$ Hz, 1H), 2,49 (ddd, $J = 12,4, 4,4, 4,4$ Hz, 1H), 2,53-2,69 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 3,51 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 6,87 (ddd, $J = 9,3, 2,1, 2,1$ Hz, 1H),

6,92 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 7H), 7,33 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,0, 8,0, 6,3 Hz, 1H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13,79, 20,36, 29,80, 33,40, 34,42, 42,57, 43,63, 51,52, 58,13, 64,03, 115,45 (d, J = 20 Hz), 117,90 (d, J = 22 Hz), 125,69, 126,30 (d, J = 3 Hz), 126,99, 127,15, 127,76, 127,89, 129,49, 129,68, 130,18 (d, J = 9 Hz), 130,28, 135,17, 138,00, 138,08, 138,56, 141,71 (d, J = 6 Hz), 162,76 (d, J = 248 Hz), 175,01. La sal clorhidrato se preparó disolviendo la base libre de **88** en éter dietílico y tratando la solución con una solución 1,0 M de ácido clorhídrico en éter, seguido de concentración al vacío. El Compuesto **57** se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 18 mg, 0,037 mmol, 100%.

Ejemplo 89

Clorhidrato de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (**89**)

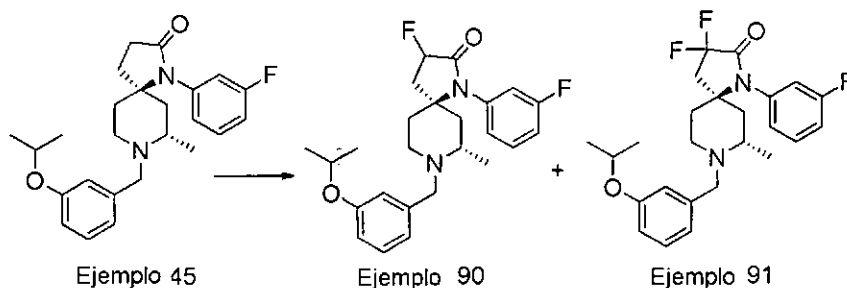


Síntesis de **89**. El Compuesto **89** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **87** en el Ejemplo 87, excepto que **P4** se usó en lugar de **P3**, proporcionando la base libre de **89** en forma de un aceite. Rendimiento: 26 mg, 0,060 mmol, 40%. LCMS *m/z* 427,1 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,56 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 13,2, 5,4 Hz, 1H), 2,10 (ddd, J = 12,4, 9,5, 9,5 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J = 12,7, 8,8, 3,9 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J =

12,4, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 2,51-2,63 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 3,38 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,51 (septuplete, J = 6,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,4, 2,1, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,0, 8,0, 6,4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3). No todas las señales esperadas se observaron. δ 13,70, 22,03, 22,11, 29,84, 33,45, 34,51, 42,54, 43,27, 51,27, 57,86, 64,12, 71,42, 113,54, 113,88, 115,38 (d, J = 21 Hz), 117,91 (d, J = 22 Hz), 121,36, 126,40 (d, J = 3 Hz), 130,15 (d, J = 9 Hz), 144,41, 145,52, 175,05. La sal clorhidrato se preparó disolviendo la base libre de **89** en éter dietílico y tratando la solución con una solución 1,0 M de ácido clorhídrico en éter, seguido de concentración al vacío. El Compuesto **89** se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 28 mg, 0,060 mmol, 100%.

Ejemplos 90 y 91

(5R,7S)(5S,7R)-3-Fluoro-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica, sal formiato (**90**) y (5R,7S)(5S,7R)-3,3-Difluoro-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica, sal formiato (**91**)



Un matraz secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno se cargó con THF seco (5 ml) y diisopropilamina (106 mg, 1,05 mmol) y se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota n-buLi (0,37 ml,

0,93 mmol), después la solución se calentó a -55 °C durante 1 h y después se volvió a enfriar a -78 °C. Una solución del Ejemplo 45 (240 mg, 0,58 mmol) en THF anhidro (3 ml) se añadió gota a gota, después la mezcla resultante se agitó durante 45 min a -78 °C y se dejó calentar a -55 °C. Una solución de
5 (PhSO₂)₂NF (276 mg, 0,87 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -55 °C. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (10 ml) y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas
10 combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Ejemplo 90** (25 mg, 10%) en forma de un sólido de color blanco y el **Ejemplo 91** (58 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco.

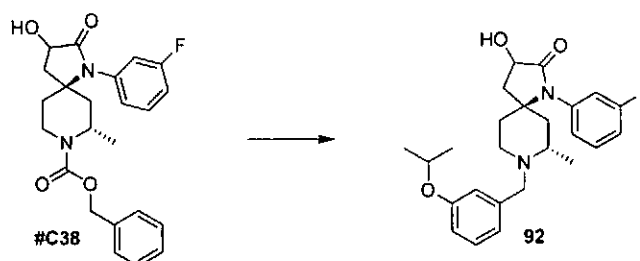
El **Ejemplo 90**: RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,51-7,45 (m, 1H), 7,23-
15 7,13 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,78-6,74 (d, 3H), 5,31-5,15 (m, 1H), 4,56-4,50 (s, 1H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,94-2,47 (m, 5H), 2,11-1,73 (d, 4H), 1,28-1,21 (d, 6H), 1,22-1,18 (t, 3H). Columna de HPLC YMC ODS-AQ (0,46 x 5 cm x 5 μm), TR = 1,99 min, Fase Móvil MeCN al 10% (TFA al 0,1%) en agua a MeCN al 80% (TFA al 0,1%) en agua. LCMS *m/z* 429,4 (M+1).

20 **Ejemplo 91**: RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,54-7,49 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,09-7,06 (d, 2H), 6,78-6,75 (m, 3H), 4,55-4,51 (s, 1H), 3,60-3,49 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,76-2,66 (d, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,84-1,77 (d, 2H), 1,28-1,26 (d, 6H), 1,19-1,18 (d, 3H). Columna de HPLC YMC ODS-AQ (0,46 x 5cm x 5 μm), TR = 2,12 min, Fase
25 Móvil MeCN al 10% (TFA al 0,1%) en agua a MeCN al 80% (TFA al 0,1%) en

agua. LCMS m/z 447,4 (M+1).

Ejemplo 92

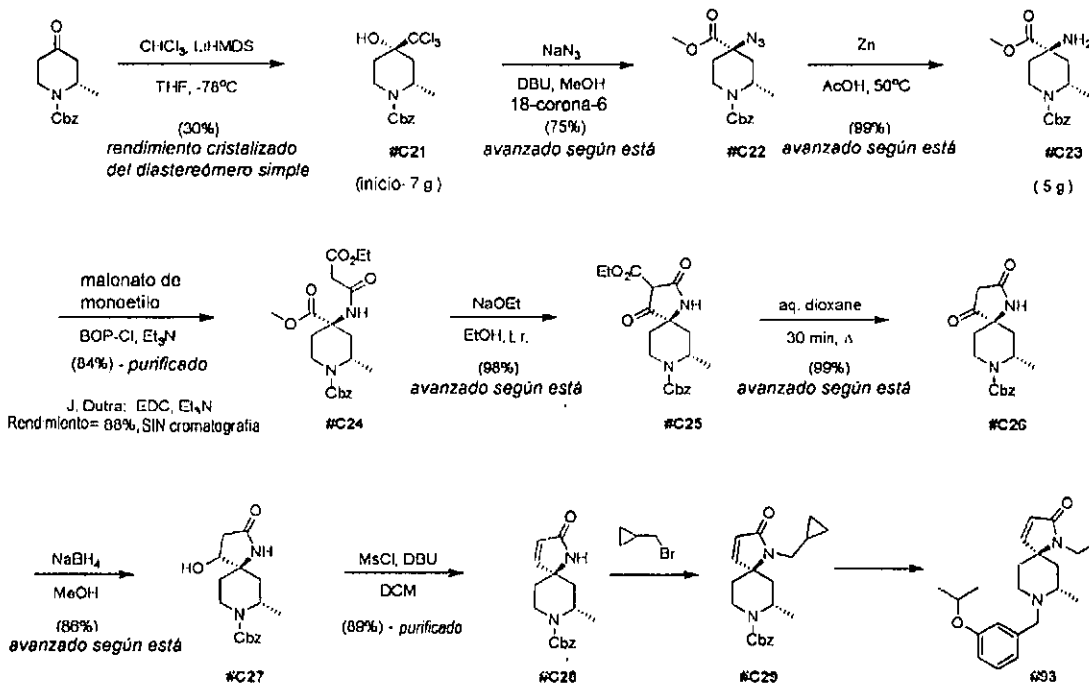
(3*R/S*,5*R*,7*S*)(3*R/S*,5*S*,7*R*)-1-(3-Fluorofenil)-3-hidroxi-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona racémica, sal
5 clorhidrato (92)



El Compuesto **#C38** se hidrogenó de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación 4. El material protegido [LCMS m/z 279,4 (M+1)] se convirtió después en el producto del título por reacción con 3-isopropoxibenzaldehído, usando el procedimiento general descrito para la preparación de **87** en el Ejemplo 87, excepto que el gradiente para la cromatografía fue 0% a 5% de metanol en diclorometano. La base libre se aisló en forma de un aceite incoloro, se estimó por RMN ^1H que se componía de una mezcla aproximadamente 3:2 de diastereómeros en el carbono que porta el grupo hidroxilo. Rendimiento: 9 mg, 0,02 mmol, 15%. RMN ^1H (400 MHz, CHCl_3): δ 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,29 y 1,35 (2 d, $J = 6,0$ Hz) y 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, total 6H), 1,56-2,84 (m, 8H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,49 (AB cuadruplete, $J_{\text{AB}}=13,6$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 75,6$ Hz) y 3,50 (AB cuadruplete, $J_{\text{AB}}=13,6$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=25,7$ Hz, total 2H), 4,46-4,64 (m, 2H), 6,73-6,80 (m, 3H), 6,84-6,87 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 1H). LCMS m/z 427,1 (M+1). La conversión en la sal clorhidrato como en el Ejemplo 87 proporcionó 3,6 mg del producto del título.

Ejemplo @93

(5R,7S)-1-(Ciclopropilmetil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (#93)



- 5 Etapla 1. Síntesis de (2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-4-(triclorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (#C21). Se añadió cloroformo (4,06 ml, 50,7 mmol) a una mezcla de (2S)-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (98,5%, 4,24 g, 16,9 mmol) y cloruro de magnesio (4,83 g, 50,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (45 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida lítica (1 M en tetrahidrofurano, 25,4 ml, 25,4 mmol) durante 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de -72°C . La reacción se agitó de -72 a -77°C durante 4 horas, después se dejó calentar -15°C transfiriendo el matraz a baño húmedo de hielo-metanol. Después de una
- 10

hora a -15 °C, la reacción se interrumpió lentamente con agua (25 ml), después se repartió entre agua (75 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 ml), se
 5 secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en éter dietílico (30 ml), que provocó que se formara un precipitado de color blanco; esta mezcla se agitó durante 18 horas. El sólido se recogió por filtración y se enjuagó con cold éter dietílico (10 ml) , proporcionando **#C21** en forma de un sólido de color blanco. La configuración
 10 relativa de los grupos metilo e hidroxilo se determinó por análisis cristalográfico de rayos X de cristal sencillo de una muestra preparada de manera análoga; dicha muestra se cristalizó en acetonitrilo-agua. Rendimiento: 2,95 g, 8,05 mmol, 48%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, se presumió que era una mezcla de rotámeros) δ 1,27 y 1,28 (2 d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,81-1,96 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 3,09-3,25 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,44-4,53 (m, 1H), 5,04-5,14 (m,
 15 2H), 6,20 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H).

Etapas 2. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-azido-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo (**#C22**). Una suspensión de (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(triclorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (**#C21**) (18,00 g, 49,09 mmol),
 20 éter 18-corona-6 (2,00 g, 7,57 mmol) y azida sódica (98%, 9,00 g, 136 mmol) en metanol (130 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (98%, 24,0 ml, 157 mmol) durante diez minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mayoría del metanol se retiró al vacío y el residuo se diluyó con
 25 agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos

orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml), se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la retirada del disolvente a presión reducida, se obtuvo **#C22** en forma de un aceite de color amarillo claro.

- 5 Rendimiento: 15,8 g, 47,5 mmol, 97%. APCI m/z 333,3 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,60 (ddd, $J = 13,5, 12,5, 5,3$ Hz, 1H), 1,94 (dd, $J = 13,6, 6,1$ Hz, 1H), 2,23-2,32 (m, 2H), 3,16 (ddd, $J = 14,3, 12,3, 3,2$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,07 (ddd a, $J = 14, 5, 3$ Hz, 1H), 4,45-4,53 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 5H).

- 10 Etapa 3. Síntesis de (2S,4R)-4-amino-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo (**#C23**). Se añadió polvo de cinc (99%, 4,76 g, 72 mmol) a una solución de (2S,4R)-4-azido-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo (**#C22**) (4,8 g, 14,4 mmol) en ácido acético (35 ml) y tetrahidrofurano (35 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas. Después
- 15 de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para retirar la mayoría de los disolventes. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó varias veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, después se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. La
- 20 mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando **#C23** en forma de un aceite de color amarillo claro, que se llevó a la siguiente etapa. Rendimiento: 4,4 g, 14,4 mmol, cuantitativo. LCMS m/z 307,5 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,44 (ddd, $J = 13,2, 12,8, 5,2$ Hz, 1H), 1,73 (dd, $J = 13,6, 6,0$ Hz, 1H), 2,15-2,26 (m, 4H), 3,16 (ddd, $J = 14,1, 12,7, 3,1$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,05 (ddd a, $J = 14, 5, 3$ Hz, 1H), 4,42-4,50 (m,
- 25

1H), 5,14 (AB cuadruplete, $J_{AB}=12,5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=5,5$ Hz, 2H), 7,29-7,39 (m, 5H).

Etapas 4. Síntesis de (2S,4R)-4-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo (#C24). Se añadió clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI, 98%, 3,58 g, 18,3 mmol) a una solución de 1-bencilo (2S,4R)-4-amino-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 4-metilo (#C23) (5,10 g, 16,6 mmol), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (96%, 2,25 ml, 18,3 mmol) y trietilamina (99%, 4,69 ml, 33,3 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 0,1 equivalentes adicionales de EDCI y ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico, la agitación continuó durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando #C24 en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 7,3 g, >16,6 mmol, cuantitativo. LCMS m/z 421,5 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,68 (ddd, $J = 14,0, 12,0, 6,2$ Hz, 1H), 2,07 (dd a, mitad de sistema ABX, $J = 13,9, 6,0$ Hz, 1H), 2,17 (dd, mitad de sistema ABX, $J = 13,8, 6,2$ Hz, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,34 (ddd, $J = 14,2, 12, 4,3$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,02 (ddd a, $J = 14, 6, 2$ Hz, 1H), 4,10-4,24 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 1H), 5,14 (AB cuadruplete, $J_{AB}=12,4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=6,0$ Hz, 2H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,56 (s a, 1H).

Etapas 5. Síntesis de (5R,7S)-7-metil-2,4-dioxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-bencilo 3-etilo (#C25). Se añadió

etóxido sódico en polvo (95%, 1,41 g, 19,7 mmol) a una solución de (2*S*,4*R*)-4-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo (**#C24**) (6,90 g, 16,4 mmol) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se interrumpió con
5 ácido acético (2 ml) y la mayoría del etanol se retiró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando **#C25** en forma de una espuma de color blanco cuyos
10 datos de RMN indicaron una mezcla de diastereómeros, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 6,4 g, 16 mmol, 98%. LCMS *m/z* 389,5 (*M*+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,30 (m, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,76-1,92 (m, 3H), 2,18 (ddd, *J* = 14,2, 5,9, 2,5 Hz, 1H), 3,21-3,31 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,33-4,45 (m, 2H), 5,11-5,22 (m,
15 2H), 6,31 (s a, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H).

Etapa 6. Síntesis de (5*R*,7*S*)-7-metil-2,4-dioxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (**#C26**). (5*R*,7*S*)-7-metil-2,4-dioxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-bencil 3-etilo (**#C25**) (6,30 g, 16,2 mmol) se disolvió en dioxano (90 ml) y agua (10 ml) y se calentó a
20 reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando **#C26** en forma de una espuma de color amarillo claro. Rendimiento: 5,13 g, 16,2 mmol,
25 cuantitativo. LCMS *m/z* 317,5 (*M*+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (d, *J* =

6,6 Hz, 3H), 1,74-1,89 (m, 3H), 2,13 (ddd, $J = 14,1, 5,2, 2,3$ Hz, 1H), 3,06 (AB cuádruplete, $J_{AB}=22,2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=38,5$ Hz, 2H), 3,25 (ddd, $J = 14,2, 11,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,07 (ddd a, $J = 14, 7, 2$ Hz, 1H), 4,24-4,33 (m, 1H), 5,16 (AB cuádruplete, $J_{AB}=12,3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=18,2$ Hz, 2H), 6,70 (s a, 1H), 7,32-7,41 (m, 5H).

5 Etapa 7. Síntesis de (5*R*,7*S*)-4-hidroxi-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (#C27). Se añadió borohidruro sódico (98%, 915 mg, 23,7 mmol) a una solución de (5*R*,7*S*)-7-metil-2,4-dioxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (#C26) (5,00 g, 15,8 mmol) en metanol (100 ml) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente
10 durante 18 horas. Después de la adición de más borohidruro sódico (300 mg, 7,8 mmol), la reacción se agitó durante una hora, después se interrumpió con ácido acético (5,5 ml, 96 mmol) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,2 N, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de
15 cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando #C27 en forma de un aceite viscoso incoloro que era una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 4,6 g, 14,4 mmol, 91%. LCMS m/z 319,5 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24-1,28 (m, 3H), 1,56-1,81 (m, 3H), 2,06-2,11 y 2,24-2,36 (m, 2H), 2,77-2,85 (m,
20 1H), 3,04-3,20 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,31-4,47 (m, 1H), 5,10-5,18 (m, 2H), 6,21 y 6,35 (2 s a, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H).

Etapa 8. Síntesis de (5*R*,7*S*)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (#C28). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (99,5%, 1,16 ml, 14,9 mmol) a una solución de (5*R*,7*S*)-4-hidroxi-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (#C27) (4,30 g, 13,5
25

mmol). Después de la adición de trietilamina (99%, 2,47 ml, 17,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En este punto, se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (98%, 2,68 ml, 17,6 mmol) y la agitación continuó durante 3 horas. Se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno adicional (1,48 ml, 9,53 mmol) y la reacción se dejó continuar durante 1 hora. La mayoría del disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionando el producto en forma de una espuma de color amarillo claro. Rendimiento: 3,4 g, 11,3 mmol, 84%. LCMS m/z 301,4 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,62 (ddd, $J = 13,7, 3,4, 1,6$ Hz, 1H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,87 (ddd, $J = 13,5, 12,4, 5,2$ Hz, 1H), 2,04 (dd, $J = 13,7, 6,6$ Hz, 1H), 3,12 (ddd, $J = 14,3, 12,3, 3,6$ Hz, 1H), 4,18 (ddd a, $J = 14, 5, 3$ Hz, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 5,16 (AB cuadruplete, $J_{AB}=12,4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=9,8$ Hz, 2H), 6,07 (dd, $J = 5,9, 1,7$ Hz, 1H), 6,30 (s a, 1H), 7,32-7,41 (m, 6H).

Etapas 9. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(ciclopropilmetil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (#C29). Una solución de (5*R*,7*S*)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (#C28) (45 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 6,6 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml). La reacción se agitó durante 20 minutos después de que cesara el desprendimiento de gas, después se trató con una solución de

(bromometil)ciclopropano (33,6 mg, 0,249 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 20 minutos, momento en el que se añadieron yoduro sódico (< 5 mg) y éter 15-corona-5 (1 gota de una pipeta Pasteur, < 5 mg). La mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C durante 6 horas más, después a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el residuo se repartió entre agua (1,5 ml) y acetato de etilo (3 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se efectuó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 10% de metanol en diclorometano), proporcionando el producto en forma de un aceite espeso de color gris. Rendimiento: 52 mg, 0,147 mmol, 98%. LCMS m/z 355,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,30-0,34 (m, 2H), 0,49-0,54 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,3-1,39 (m a, 1H), 1,42-1,54 (m a, 1H), 1,97-2,09 (m a, 1H), 2,28 (dd, $J = 13,8, 6,5$ Hz, 1H), 3,08-3,24 (m, 3H), 4,16-4,35 (m a, 1H), 4,61-4,81 (m a, 1H), 5,13-5,21 (m, 2H), 6,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H), 7,47 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H).

Etapas 10. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(ciclopropilmetil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (#93). Se disolvió (5*R*,7*S*)-1-(ciclopropilmetil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (#C29) (48 mg, 0,14 mmol) en una solución recién preparada de yoduro de trimetilsililo (0,17 M en acetonitrilo, 1,0 ml, 0,17 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La purificación se realizó cargando la mezcla de reacción directamente en una columna de extracción en fase sólida de intercambio catiónico de modo mixto (MCX). La

columna se lavó abundantemente con diclorometano (5 ml) y después el producto se eluyó usando una solución 2 M de amoniaco en metanol (5 ml). El eluyente se concentró al vacío, proporcionando el intermedio desprotegido. LCMS m/z 221,1 ($M+1$). Este material se mezcló con acetonitrilo (1 ml) y

5 carbonato potásico (62,8 mg, 0,45 mmol). Después de la adición de 1-(bromometil)-3-isopropoxibenceno (que puede prepararse a partir de 3-isopropoxibenzaldehído usando el procedimiento general indicado por A. van Oeveren y col., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999-6007) (68,7 mg, 0,300 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se cargó en

10 un cartucho MCX que contenía una pequeña cantidad de Celite en la parte superior del material del embalaje, para ayudar a la retirada de los sólidos. El cartucho se lavó abundantemente con diclorometano (5 ml) los sólidos filtrado y el Celite se eliminaron manualmente del cartucho. El producto se eluyó usando una solución 2 M de amoniaco en metanol (5 ml) y el filtrado se concentró al

15 vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre sílice (Eluyente: 5% de acetonitrilo en acetato de etilo); la tira de producto se extrajo con 2:1 de acetato de etilo:metanol (15 ml) y se filtró. Después de removed el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (3 ml), se pasó a través de un filtro de nylon (0,2 μm) y se concentró de

20 nuevo, proporcionando el producto en forma de un semisólido de color gris/blanquecino. Rendimiento: 24,8 mg, 0,067 mmol, 48%. LCMS m/z 369,2 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,35-0,40 (m, 2H), 0,49-0,54 (m, 2H), 1,05-1,13 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,33-1,46 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 2,11 (ddd, $J = 12, 12, 5$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J = 13,1, 5,5$ Hz, 1H), 2,61-2,73

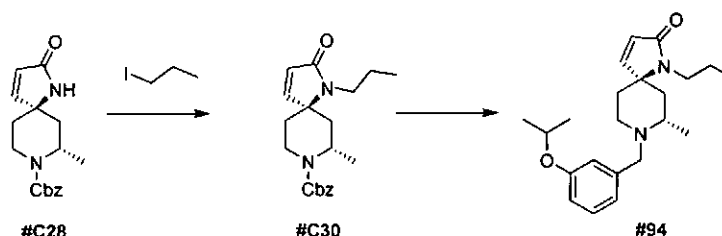
25 (m, 2H), 3,19-3,35 (m, 3H), 3,62 (AB cuadruplete, $J_{AB}=13,7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=8,3$ Hz,

2H), 4,58 (septuplete, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,79 (d a, $J = 8$ Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

Ejemplo @94

(5*R*,7*S*)-8-(3-Isopropoxibencil)-7-metil-1-propil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (#94)

5



Etapas 1. Síntesis de (5*R*,7*S*)-7-metil-2-oxo-1-propil-1,8-

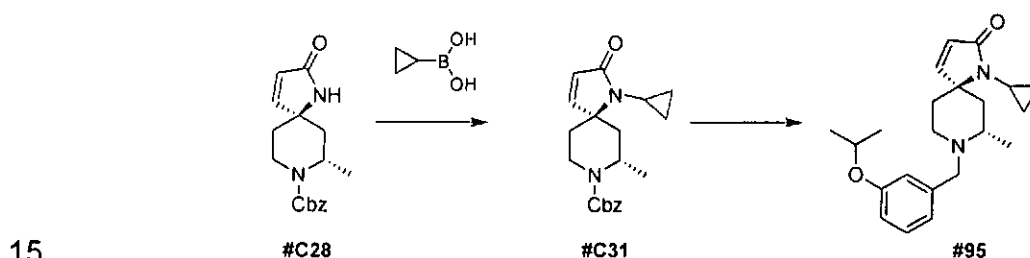
10 diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (#C30). El producto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(ciclopropilmetil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (#C29) en el Ejemplo @93, excepto que se usó 1-yodopropano en lugar de (bromometil)ciclopropano, la reacción se calentó a 60 °C durante 22 horas y no se usaron yoduro sódico ni éter 15-corona-5. En este caso, el producto en bruto, obtenido en forma de un aceite espeso de color gris, se recogió directamente para la siguiente etapa. LCMS m/z 343,1 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), espectro parcial: δ 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,21 (dd, $J = 13,5, 6,6$ Hz, 1H), 5,12-5,20 (m, 2H), 6,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H), 7,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H).

20 Etapas 2. Síntesis de (5*R*,7*S*)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-propil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (#94). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de #93 en el Ejemplo @93, excepto que se usó (5*R*,7*S*)-7-metil-2-oxo-1-propil-1,8-

diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (**#C30**) en lugar de (5*R*,7*S*)-
 1-(ciclopropilmetil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato
 bencilo (**#C29**). El producto se obtuvo en forma de un aceite espeso de color
 amarillo. Rendimiento: 14,3 mg, 0,040 mmol, 27% durante 2 etapas. LCMS *m/z*
 5 357,6 (*M*+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* =
 6,8 Hz, 3H), 1,33-1,38 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,41-1,47 (m, 1H),
 1,60-1,70 (m, 2H), 2,00 (ddd, *J* = 12,9, 10,7, 4,6 Hz, 1H), 2,23 (dd, *J* = 13,2, 5,4
 Hz, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H), 3,22-3,34 (m, 3H), 3,62 (AB cuadruplete, *J*_{AB}=13,6
 Hz, Δ*v*_{AB}=21,7 Hz, 2H), 4,58 (septuplete, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 6,0 Hz,
 10 1H), 6,80 (dd a, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 7,8, 7,8
 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H).

Ejemplo @95

(5*R*,7*S*)-1-Ciclopropil-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-
en-2-ona, sal trifluoroacetato (**#95**)



20
 Etapas 1. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-ciclopropil-7-metil-2-oxo-1,8-
 diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (**#C31**). Se convirtió
 (5*R*,7*S*)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo
 (**#C28**) en el producto del título por reacción con ácido ciclopropilborónico, de
 acuerdo con el procedimiento de S. Bénard y col., *J. Org. Chem.* **2008**, 73,
 6441-6444. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice
 (Eluyente: acetato de etilo), proporcionando el producto en forma de un aceite.

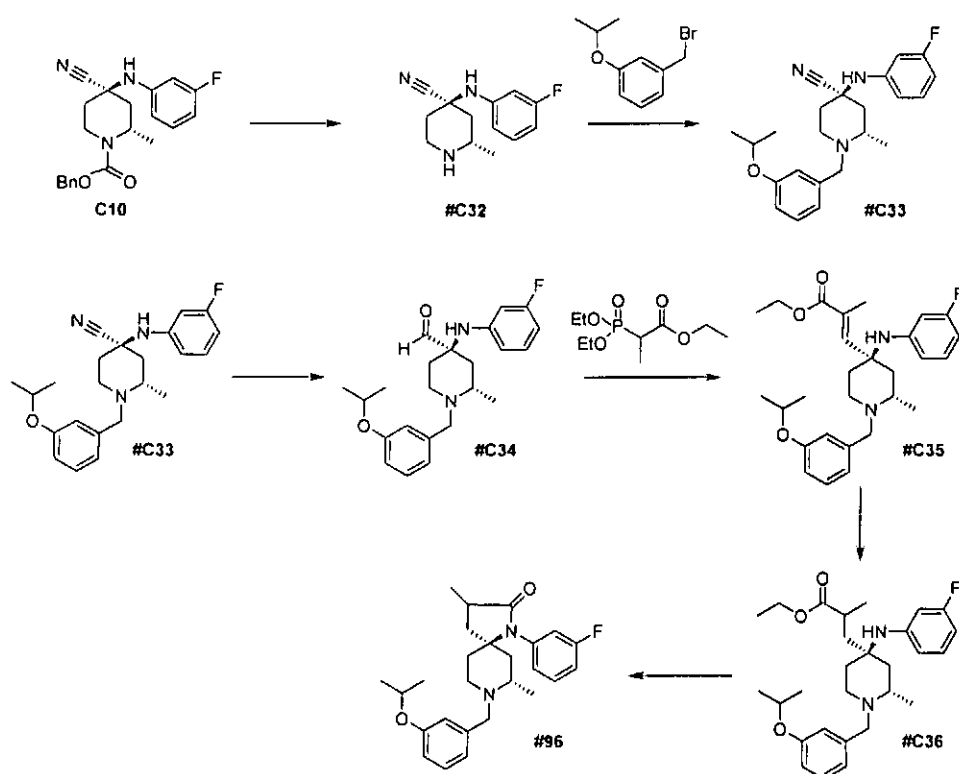
Rendimiento: 18 mg, 0,053 mmol, 31%. LCMS m/z 341,3 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,78-0,99 (m, 4H), 1,27-1,3 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,36-1,46 (m a, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,19-2,30 (m a, 1H), 2,55 (dd a, $J = 13, 7$ Hz, 1H), 3,07-3,17 (m a, 1H), 4,17-4,35 (m a, 1H), 4,66-4,80 (m a, 1H), 5,13-5,23 (m, 2H), 6,14 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H), 7,44 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H).

Etapas 2. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-ciclopropil-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal trifluoroacetato (#95). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de #93 en el Ejemplo @93, excepto que se usó (5*R*,7*S*)-1-ciclopropil-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-carboxilato de bencilo (#C31) en lugar de (5*R*,7*S*)-1-(ciclopropilmetil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-8-carboxilato de bencilo (#C29), la retirada del grupo protector se realizó durante 18 horas en lugar de 8 horas y se usaron columnas de extracción en fase sólida (SCX) de intercambio catiónico fuerte en lugar de columnas MCX. La purificación final se realizó por HPLC de fase inversa (Columna: C_{18} ; Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,1% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B al 5% a B al 100%), proporcionando el producto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 7 mg, 0,015 mmol, 9% durante 2 etapas.

LCMS m/z 355,2 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD), espectro parcial: δ 0,81-1,01 (m a, 4H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,65-1,74 (m a, 1H), 3,46-3,60 (m a, 2H), 4,67 (septuplete, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,03-7,23 (m, 4H), 7,41 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H).

Ejemplo @96

(5*R*,7*S*)-1-(3-Fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona, sal clorhidrato (#96)



- 5 Etapla 1. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-4-carbonitrilo (**#C32**). Se disolvió (2*S*,4*R*)-4-ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (**C10**) (4,0 g, 11 mmol) en metanol (100 ml) y se trató con una suspensión de hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso, 540 mg, 0,77 mmol) en acetato de etilo (10 ml). La mezcla de reacción
- 10 se agitó a 0,28 MPa (40 psi) de hidrógeno durante 4 horas, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 50% a 100% de acetato de etilo en heptano, seguido de metanol al 10% en acetato de etilo), proporcionando el producto en forma de un aceite de color amarillo transparente. Rendimiento: 1,85 g, 7,93 mmol, 72%.

LCMS m/z 234,0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,43 (s a, 1H), 1,73 (dd, $J = 13,7; 11,5$ Hz, 1H), 2,03 (ddd, $J = 13,8, 8,6, 8,6$ Hz, 1H), 2,30-2,38 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 3H), 3,78 (s a, 1H), 6,56-6,64 (m, 2H), 6,66 (ddd, $J = 8,1, 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,20 (ddd, $J = 8,2, 8,1, 6,7$ Hz, 1H).

5 Etapa 2. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(3-isopropoxibencil)-2-metilpiperidina-4-carbonitrilo (#C33). Se combinaron (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-4-carbonitrilo (#C32) (4,20 g, 18,0 mmol), 1-(bromometil)-3-isopropoxibenceno (4,95 g, 21,6 mmol) y carbonato de cesio (99%, 14,2 g, 43,1 mmol) en acetonitrilo (90 ml) y se agitó a
10 temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se efectuó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 20% de acetato de etilo en heptano), proporcionando
15 el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 4,60 g, 12,1 mmol, 67%. Los datos de caracterización se obtuvieron en una muestra obtenida a partir de una reacción similar. LCMS m/z 382,0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 2,02-2,32 (m, 5H), 2,56-2,71 (m, 2H), 3,06 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,80 (s a, 1H), 4,07 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 4,57
20 (septuplete, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,55-6,66 (m, 3H), 6,77-6,88 (m, 3H), 7,16-7,24 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(3-isopropoxibencil)-2-metilpiperidina-4-carbaldehído (#C34). Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (98%, solución 1,5 M en tolueno, 5,8 ml, 8,5
25 mmol) a una solución de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(3-isopropoxibencil)-

2-metilpiperidina-4-carbonitrilo (**#C33**) (2,20 g, 5,77 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se calentó a 0 °C durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio y ácido clorhídrico 1 N hasta que la
 5 mezcla de reacción fue ácida (pH aproximado 5). la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 730 mg, 1,90
 10 mmol, 33%. LCMS m/z 385,0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,71 (dd, J = 13,6, 11,7 Hz, 1H), 1,86-1,96 (m, 3H), 2,15 (ddd a, J = 11,9, 11,3, 4,4 Hz, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,76 (ddd a, J = 12, 3, 3 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,17 (s a, 1H), 4,58 (septuplete, J = 6,0 Hz, 1H), 6,25 (ddd, J = 11,3, 2,3, 2,3 Hz,
 15 1H), 6,30 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 6,44 (ddd, J = 8,3, 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,08 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H).

Etapas 4. Síntesis de 3-[(2S,4R)-4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(3-isopropoxibencil)-2-metilpiperidin-4-il]-2-metilacrilato de etilo (**#C35**). Se añadió
 20 gota a gota 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (0,122 ml, 0,560 mmol) a una mezcla de hidruro sódico (al 60% en aceite, 20,6 mg, 0,515 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,9 ml) a 0 °C. Después de que se agitara a 0 °C durante 30 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota (2S,4R)-4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(3-isopropoxibencil)-2-metilpiperidina-4-
 25 carbaldehído (**#C34**) (180 mg, 0,47 mmol) en 1,2-dimetoxietano mínimo y la

reacción se agitó durante 3 horas más. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 10% a 40% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 85 mg, 0,18 mmol, 38%. LCMS m/z 469,1 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$), señales características: δ 1,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 3,04 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,21 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,04 (ddd, $J = 8,1, 8,1, 6,8$ Hz, 1H).

Etapas 5. Síntesis de 3-[(2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(3-isopropoxibencil)-2-metilpiperidin-4-il]-2-metilpropanoato de etilo (#C36). se combinaron 3-[(2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(3-isopropoxibencil)-2-metilpiperidin-4-il]-2-metilacrilato de etilo (#C35) (85 mg, 0,18 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 19,2 mg, 0,018 mmol) en metanol (1,8 ml) y se agitaron a 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante 18 horas. La reacción se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 75 mg, 0,16 mmol, 88%. LCMS m/z 471,4 ($M+1$).

Etapas 6. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona, sal clorhidrato (#96). Se añadió 3-[(2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(3-isopropoxibencil)-2-metilpiperidin-4-il]-2-metilpropanoato de etilo (#C36) (75 mg, 0,16 mmol) a una mezcla de hidruro sódico (9,5 mg, 0,24 mmol) y tetrahidrofurano (0,8 ml) a 0 °C. La reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora, después se calentó a reflujo

durante 18 horas. A la retirada del disolvente a presión reducida le siguió de cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% acetato de etilo en heptano) , proporcionando la base libre del producto en forma de una mezcla 2:1 aproximada de diastereómeros, como se calculó del espectro RMN ^1H .

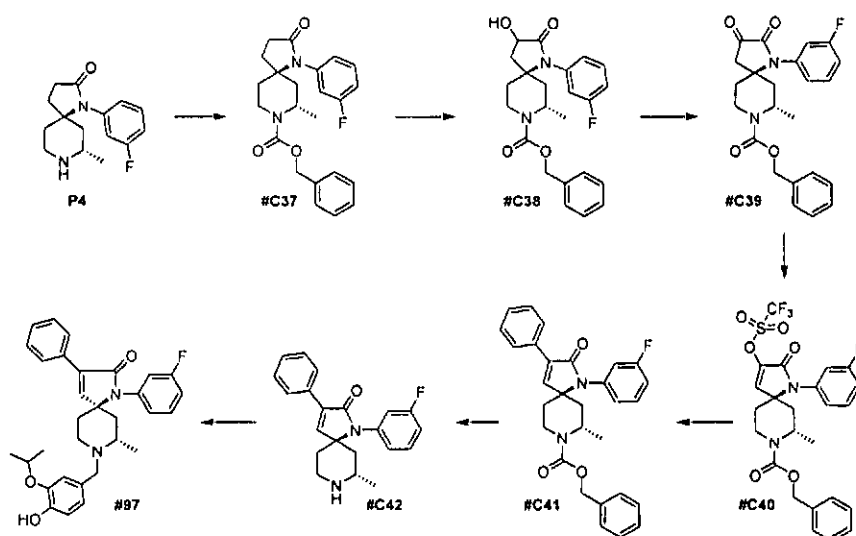
- 5 Rendimiento: 14 mg, 0,033 mmol, 21%. LCMS m/z 425,0 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 y 1,14 (2 d, $J = 6,9$ y $6,8$ Hz, 3H), 1,28-1,32 (m, 9H), 1,46-1,51 y 1,60-1,77 (2 m, 3H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,19-2,25 and 2,47-2,76 (2 m, 4H), 2,89-3,03 (m, 1H), 3,47 (AB cuadruplete, $J_{AB}=13,6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=22,8$ Hz) y 3,44 (AB cuadruplete, $J_{AB}=13,6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=99,9$ Hz, total of 2H),
 10 4,45-4,55 (2 septetos, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,72-6,81 (m, 3H), 6,84 (ddd, $J = 9,5$, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (ddd, $J = 7,9$, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,06-7,18 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H).

Este material se convirtió en 15 mg de la sal clorhidrato correspondiente, aislada n forma de un sólido.

15

Ejemplo @97

(5R,7S)-1-(3-Fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-7-metil-3-fenil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato (#97)



- Etapas 1. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (**#C37**). Se disolvió (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (**P4**) (532 mg, 2,03 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo.
- 5 Se añadió hidróxido sódico (487 mg, 12,2 mmol) en agua (1 ml), seguido de cloroformiato de bencilo (0,39 ml, 2,6 mmol) y el baño de hielo que refrigeraba la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se vertió en una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases
- 10 orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un residuo, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 4% metanol en diclorometano). El producto se aisló en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 545 mg, 1,37 mmol, 67%.
- 15 Etapas 2. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (**#C38**). Se añadió bis(trimetilsilil)amida lítica (1 M en tetrahidrofurano, 1,5 ml, 1,5 mmol) a una solución de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (**#C37**) (500 mg, 1,26 mmol) en tetrahidrofurano (6,3
- 20 ml) a -60 °C y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina (véase L. C. Vishwakarma y col., *Organic Syntheses* **1988**, 66, 203-10) (494 mg, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en una solución
- 25 acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml) y se extrajo con diclorometano (3

x 3 ml); Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 5% de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco, se asumió que era una mezcla de rotámeros y diastereómeros de su espectro RMN ^1H . Rendimiento: 201 mg, 0,487 mmol, 39%. APCI m/z 413,2 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24-1,31 (m, 3H), 1,53-1,94 (m a, 4H), 2,23 (dd, $J = 13,5, 5,3$ Hz) y 2,05-2,12 (m, total de 1H), 2,64 y 2,86 (2 dd, $J = 13,4, 8,1$ Hz y $J=12,8, 8,5$ Hz, 1H), 3,05-3,15 (m a, 1H), 4,05-4,62 (m, 4H), 5,01-5,12 (s a, 2H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,28-7,44 (m, 6H).

Etapas 3. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,3-dioxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (**#C39**). Se añadió óxido de manganeso (IV) (85%, 124 mg, 1,21 mmol) a una solución de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (**#C38**) (50 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (0,61 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó material de partida por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (Eluyente: 5% metanol en cloroformo). La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro $<1\ \mu\text{m}$ y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 5% metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un aceite, que se asumió que era una mezcla de rotámeros de su espectro RMN ^1H . Rendimiento: 30 mg, 0,073 mmol, 61%.

LCMS m/z 411,0 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23-1,31 (m, 3H), 1,61-1,78 (m a, 2H), 1,84-2,13 (m a, 2H), 2,96 (AB cuadruplete, $J_{AB}=19,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=34,9$ Hz, 2H), 3,0-3,13 (m a, 1H), 4,12-4,31 (m a, 1H), 4,54-4,71 (m a,

1H), 5,00-5,14 (m a, 2H), 6,80-6,94 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,44-7,51 (m, 1H).

Etapla 4. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-3-
 5 {{{(trifluorometil)sulfonyl}oxy}-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de
 bencilo (#C40). Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida lítica (1 M en
 tetrahidrofurano, 0,067 ml, 0,067 mmol) a una solución de (5*R*,7*S*)-1-(3-
 fluorofenil)-7-metil-2,3-dioxo-1,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de
 bencilo (#C39) (25 mg, 0,061 mmol) en tetrahidrofurano (0,61 ml) a -78 °C.
 Después de 30 minutos, se añadió gota a gota *N*-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-
 10 trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (28,7 mg, 0,0731 mmol)
 en tetrahidrofurano (1 ml) y la agitación continuó a -78 °C durante 2 horas. Se
 añadió sulfato sódico decahidrato (100 mg, 0,31 mmol) y la reacción se dejó
 calentar a temperatura ambiente, punto en el que se filtró y se concentró al
 vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a
 15 40% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un
 sólido. Rendimiento: 30 mg, 0,055 mmol, 90%. LCMS *m/z* 542,9 (*M*+1). RMN
¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,55 (d a, *J* = 13 Hz, 1H), 1,71-
 1,78 (m a, 1H), 1,96-2,06 (m a, 1H), 2,19 (dd a, *J* = 13, 7 Hz, 1H), 3,06-3,17 (m
 a, 1H), 4,21-4,36 (m a, 1H), 4,60-4,74 (m a, 1H), 5,09 (s a, 2H), 6,86 (ddd, *J* =
 20 9,1, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,91 (ddd, *J* = 7,9, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,18 (dddd, *J* = 8,3,
 8,3, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 8,2, 8,2, 6,2
 Hz, 1H).

Etapla 5. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-3-fenil-1,8-
 diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato bencilo (#C41). Se añadieron ácido
 25 fenilborónico (8,0 mg, 0,066 mmol), fosfato potásico anhidro (35,0 mg, 0,165

mmol) y después [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (4,4 mg, 0,0060 mmol) a una solución de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-3-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (**#C40**) (30 mg, 0,055 mmol) en tetrahidrofurano (0,55 ml). La solución

5 resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de un filtro <1 µm. El filtrado se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en heptano) , proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 20

10 mg, 0,042 mmol, 76%. APCI *m/z* 471,1 (*M*+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,54-1,6 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por un pico de agua), 1,71-1,79 (m a, 1H), 1,95-2,05 (m a, 1H), 2,18 (dd a, *J* = 13, 7 Hz, 1H), 3,19-3,28 (m a, 1H), 4,20-4,37 (m a, 1H), 4,62-4,74 (m a, 1H), 5,11 (s a, 2H), 6,91 (ddd, *J* = 9,3, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,16 (ddd a, *J* =

15 8,3, 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 9H), 7,73 (s, 1H), 7,91-7,95 (m, 2H).

Etapa 6. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-3-fenil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (**#C42**). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **P1** en la Preparación 1, excepto que se usó (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-3-fenil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (**#C41**) en lugar de

20 (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo racémico (**C9**). El producto se obtuvo en forma de un aceite. Rendimiento: 6,8 mg, 0,020 mmol, 47%. LCMS *m/z* 337,1 (*M*+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,72 (dd, *J* = 14,2, 10,1 Hz, 1H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,06 (ddd, *J* = 14,2, 11,1, 5,0 Hz, 1H), 2,69 (ddd, *J* =

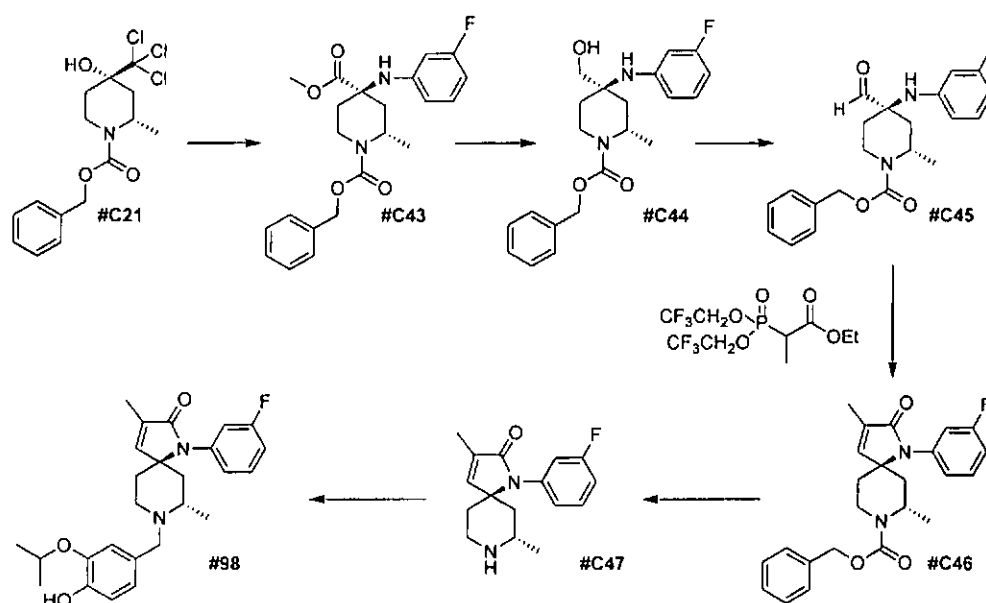
25

12,7, 11,0, 3,2 Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,95 (ddd, $J = 12,6, 4,5, 4,5$ Hz, 1H), 6,99 (ddd, $J = 9,3, 2,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,06 (ddd, $J = 7,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,15 (dddd, $J = 8,4, 8,4, 2,5, 1,0$, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,34-7,47 (m, 4H), 7,91-7,94 (m, 2H).

- 5 Etapas 7. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-7-metil-3-fenil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato (**#97**). El producto del título se preparó a partir de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-3-fenil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (**#C42**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de clorhidrato de
- 10 (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (**87**) en el **Ejemplo 87**, excepto que la purificación se realizó por múltiples cromatografías sobre gel de sílice: gradiente de 0% a 5% de metanol en diclorometano, seguido de gradiente de 1% a 100% de acetato de etilo en heptano y finalmente eluyente de éter dietílico, proporcionando la forma neutral del producto en forma de un sólido.
- 15 Rendimiento: 3,0 mg, 0,0056 mmol, 28%. LCMS m/z 500,2 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,34 (d a, $J = 6$ Hz, 6H), 1,64-1,69 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,18 (dd, $J = 13, 5$ Hz, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,99-3,04 (m, 1H), 3,48 (AB cuadruplete, $J_{AB}=13$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=79$ Hz, 2H), 4,54 (septuplete, $J = 6$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,70 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,91-7,94 (m, 2H). La sal clorhidrato se preparó usando cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico, proporcionando **#97** en forma de un sólido, 3 mg.
- 20

Ejemplo @98

(5*R*,7*S*)-1-(3-Fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato (#98)



- 5 Etapla 1. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo (#C43). Se disolvieron (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(triclorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (#C21) (4,80 g, 13,1 mmol), 3-fluoroanilina (98%, 2,91 ml, 26,2 mmol) y diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (98%, 5,99 ml, 39,3 mmol) en metanol (131 ml) y se calentó a reflujo
- 10 durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 25% en heptano) proporcionando un
- 15 aceite viscoso incoloro (3,8 g), que se recogió directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 401,47 (*M*+1).

Etapla 2. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-4-(hidroximetil)-2-

metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (**#C44**). Se disolvió (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato 1-bencil 4-metilo (**#C43**) de la etapa anterior en tetrahidrofurano (63,3 ml) y se trató con una solución de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (2 M, 19,0 ml, 38,0 mmol). La mezcla
 5 resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se
 10 filtraron y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 50% en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite viscoso incoloro. Rendimiento: 1,10 g, 2,95 mmol, 22% en dos etapas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,35 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,06 (dd, J = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 2,20 (dd a, J = 6, 6 Hz, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,53 (s a, 1H), 3,68 (dd, mitas de sistema ABX, J = 11,3, 4,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, mitad de sistema ABX, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,15-4,24 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,39-6,44 (m, 2H), 6,52 (dddd, J = 8,3, 8,3, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 8,3, 8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 5H).

20 Etapas 3. Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-4-formil-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (**#C45**). Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (99%, 0,39 ml, 4,4 mmol) a una solución a -78 °C de dimetilsulfóxido (0,63 ml, 8,9 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 20 minutos, una solución de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-4-(hidroximetil)-2-metilpiperidina-1-
 25 carboxilato de bencilo (**#C44**) (1,10 g, 2,95 mmol) en diclorometano (5 ml) se

añadió lentamente. Después de 20 minutos más, se añadió trietilamina (99%, 1,66 ml, 11,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 600 mg, 1,62 mmol, 55%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,71 (ddd, $J = 13,7, 12,2, 6,0$ Hz, 1H), 1,91 (dd, mitad de sistema ABX, $J = 14,2, 6,4$ Hz, 1H), 1,98 (dd, mitad de sistema ABX, $J = 14,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,44 (ddd, $J = 14,0, 3, 3$ Hz, 1H), 3,14 (ddd, $J = 14,2, 12,0, 4,2$ Hz, 1H), 4,03-4,09 (m, 2H), 4,32-4,41 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,21 (ddd, $J = 11,2, 2,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,25 (dd a, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,46 (ddd a, $J = 8, 8, 2$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J = 8,1, 8,1, 6,7$ Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 5H), 9,53 (s, 1H).

Etapas 4. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (#C46). Se añadió gota a gota 2-[bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil]propanoato de etilo (353 mg, 1,02 mmol) a una mezcla enfriada con hielo de hidruro sódico (al 60% en aceite, 40,8 mg, 1,02 mmol) y 1,2-dimetoxietano (1,46 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. Una solución de (2*S*,4*R*)-4-[(3-fluorofenil)amino]-4-formil-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (#C45) (270 mg, 0,729 mmol) en 1,2-dimetoxietano mínimo se añadió gota a gota y la reacción se agitó durante 18 horas. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 10% a

40% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 170 mg, 0,416 mmol, 57%. LCMS m/z 409,5 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,41-1,47 (m, 1H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,13-4,26 (m, 1H), 4,56-4,69 (m, 1H), 5,05-5,14 (m, 2H), 6,84 (ddd, $J = 9,4, 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (d a, $J = 8$ Hz, 1H), 7,11 (ddd a, $J = 8,4, 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H), 7,41 (ddd, $J = 8,2, 8,2, 6,4$ Hz, 1H).

Etapas 5. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (#C47). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **P1** en la Preparación 1, excepto que se usó (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (#C46) en lugar de (5*R*,7*S*)(5*S*,7*R*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo racémico (**C9**). Rendimiento: 55 mg, 0,20 mmol, 50%. APCI m/z 275,0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,34 (s a, 1H), 1,57 (dd, $J = 14,1, 10,0$ Hz, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,61 (ddd, $J = 12,7, 11,0, 3,3$ Hz, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,87 (ddd, $J = 12,6, 4,5, 4,5$ Hz, 1H), 6,63 (c, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,91 (ddd, $J = 9,5, 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,97 (ddd, $J = 7,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,10 (dddd, $J = 8,4, 8,4, 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 8,2, 8,1, 6,4$ Hz, 1H).

Etapas 6. Síntesis de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato (#98). El producto del título se preparó a partir de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (#C47) de acuerdo con el

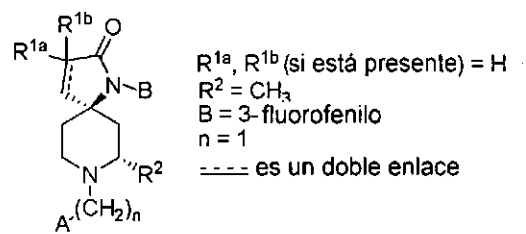
procedimiento general para la síntesis de clorhidrato de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona (**87**) en el Ejemplo 87. La forma neutra del producto se obtuvo en forma de un aceite. Rendimiento: 12,4 mg, 0,0283 mmol, 39%. LCMS *m/z* 439,6 (*M*+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,33 (2 d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 2,38 (ddd, *J* = 12,5, 5,7, 4,1 Hz, 1H), 2,62 (ddd, *J* = 12,5, 9,7, 3,1 Hz, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,44 (AB cuadruplete, *J*_{AB}=13,3 Hz, Δ*v*_{AB}=76,8 Hz, 2H), 4,52 (septuplete, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,63 (s a, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (ddd, *J* = 9,5, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 7,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,11 (dddd, *J* = 8,4, 8,4, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,39 (ddd, *J* = 8,1, 8,1, 6,4 Hz, 1H).

El tratamiento de la forma neutra del producto con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico proporcionó la sal clorhidrato **#98** en forma de un sólido, 13,2 mg.

Se proporcionan datos biológico para los Ejemplos 87-@98 en la Tabla 6.

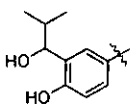
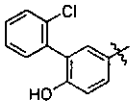
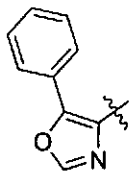
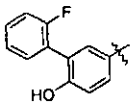
Las estructuras de Ejemplos adicionales se muestran en las Tablas 2 y 3, que también proporcionan datos físicos, información preparativa y datos biológicos para estos Ejemplos.

Tabla 2 - Ejemplos #200 - #212



Ej N°	A	Procedimiento	BACE Activity ¹	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas: LCMS (a menos que se indique otra cosa), ión observado m/z
#200		Ej 87	***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(3-fluorofenil)-8-[(5-isobutil-1,3-oxazol-4-il)metil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,67 (dd a, J = 14, 6 Hz, 1H), 1,80-2,01 (m, 3H), 2,09 (dd, J = 13,6, 4,7 Hz, 1H), 2,40-2,46 (m, 1H), 2,42 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,66 (ddd (J=12,4, 8,5, 3,6 Hz, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,46 (AB cuadruplete, J _{AB} =14,0 Hz, Δ _{vAB} =15,0 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H); 398,2 (M+1) ²
#201		Ej 87	***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-cloro-4-hidroxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,61 (ddd, J = 13,5, 5,1, 1,6 Hz, 1H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,96 (ddd, J = 13,0, 9,5, 4,0 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J = 12,5, 6,2, 4,1 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 12,5, 9,4, 3,3 Hz, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,43 (AB cuadruplete, J _{AB} =13,5 Hz, Δ _{vAB} =75,4 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,18 (d a, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,4-7,44 (m, 1H); APCI 401,0, 403,0 (M+1) ²

Ej N°	A	Procedimiento	BACE Activity ¹	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas: LCMS (a menos que se indique otra cosa), ión observado m/z
#202		Ej 87	****	(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(6-hidroxi-2'-metilbifenil-3-il)metil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,60 (ddd, J = 13,4, 4,9, 1,6 Hz, 1H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,97 (ddd, J = 13,1, 9,7, 4,0 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,42 (ddd, J = 12,4, 5,7, 4,2 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 12,5, 9,6, 3,1 Hz, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,36 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 6,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 6,95 (ddd, J = 7,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 457,1 (M+1) ²
#203		Ej 87	***	(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-(3-[(1R)-1-metilpropil]oxi)bencil)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,54-1,64 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,99 (ddd, J = 12,9, 9,8, 4,1 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J = 12,5, 5,7, 4,2 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 12,5, 9,8, 3,2 Hz, 1H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,38 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 6,23 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 6,89 (ddd, J = 9,5, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 2H); 423,1 (M+1) ²
#204		Ej 87	***	(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(4-hidroxi-3-isobutirilbencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (d a, J = 6,8 Hz, 6H), 1,61 (ddd, J = 13,4, 4,5, 1,7 Hz, 1H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,98 (ddd, J = 13,1, 9,8, 4,0 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 12,5, 5,6, 4,2 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 12,5, 9,8, 3,1 Hz, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,49-3,6 (m, 1H), 3,50 (AB cuadruplete, J _{AB} =13,5 Hz, Δν _{AB} =59,9 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 7,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (dddd, J = 8,3, 8,3, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,2, 8,2, 6,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H); 436,9 (M+1) ²

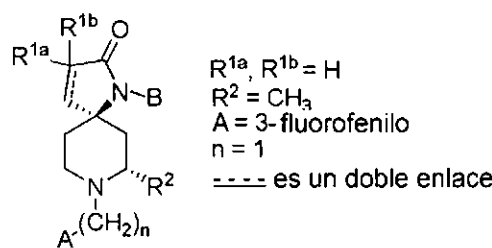
Ej N°	A	Procedimiento	BACE Activity ¹	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas: LCMS (a menos que se indique otra cosa), ión observado m/z
#205		Ej 87	****	(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-hidroxi-3-(1-hidroxi-2-metilpropil)bencil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	0,79 (2 d, J = 6,8 y 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13 (2 d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,54-1,61 (m, 1H), 1,67-1,73 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 2H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,05 (s muy a, 1H), 3,32 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,52 and 3,53 (2 d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,40 and 4,41 (2 d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 8,12 (s muy a, 1H); 439,0 (M+1) ²
#206		Ej 87	****	(5R,7S)-8-[(2'-cloro-6-hidroxibifenil-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,60 (ddd, J = 13,3, 4,9, 1,6 Hz, 1H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,97 (ddd, J = 13,0, 9,6, 4,1 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 12,5, 5,9, 4,1 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J = 12,4, 9,7, 3,3 Hz, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,49 (AB cuádruplete, J _{AB} =13,3 Hz, Δ _{vAB} =94,1 Hz, 2H), 5,12 (s a, 1H), 6,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,94 (ddd, J = 7,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,31-7,43 (m, 5H), 7,50-7,54 (m, 1H); 476,8, 479,0 (M+1) ²
#207		Ej 87	**	(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,61 (ddd, J = 13,4, 4,8, 1,7 Hz, 1H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,98 (ddd, J = 13,1, 9,7, 4,0 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J = 12,4, 5,8, 4,2 Hz, 1H), 2,74 (ddd, J = 12,4, 9,6, 3,2 Hz, 1H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,70 (AB cuádruplete, J _{AB} =13,6 Hz, Δ _{vAB} =71,2 Hz, 2H), 6,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (ddd, J = 7,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,12 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,31-7,43 (m, 5H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,82 (s, 1H); 417,9 (M+1) ²
#208		Ej 87	****	(5R,7S)-8-[(2'-fluoro-6-hidroxibifenil-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,62 (dd a, J = 13, 5 Hz, 1H), 1,72-1,78 (m a, 1H), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,50 (AB cuádruplete, J _{AB} =13,3 Hz, Δ _{vAB} =83,3 Hz, 2H), 6,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 6,93 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,07-7,26 (m, 5H), 7,33-7,42 (m, 4H); 461,5 (M+1) ²

Ej N°	A	Procedimiento	BACE Activity ₁	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas: LCMS (a menos que se indique otra cosa), ión observado m/z
#209		Ej 87	****	(5R,7S)-8-[(5'-fluoro-6-hidroxi-2'-metilbifenil-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,60 (ddd, J = 13,4, 4,9, 1,5 Hz, 1H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,97 (ddd, J = 13,0, 9,6, 4,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,10 (dd, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 2,41 (ddd, J = 12,4, 5,9, 4,1 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 12,4, 9,5, 3,1 Hz, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,48 (AB cuadruplete, J _{AB} =13,3 Hz, Δ _{vAB} =96,1 Hz, 2H), 5,13 (s a, 1H), 6,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 3H), 7,01 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 8,2, 8,2, 6,4 Hz, 1H); 474,9 (M+1) ²
#210		Ej 87	****	(5R,7S)-8-[(4-(ciclopropilmetil)-1,3-tiazol-5-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	0,14-0,18 (m, 2H), 0,43-0,48 (m, 2H), 0,97-1,07 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,60 (ddd, J = 13,4, 4,8, 1,7 Hz, 1H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,97 (ddd, J = 13,1, 9,6, 4,0 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 2,46 (ddd, J = 12,4, 5,8, 4,1 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,68 (ddd, J = 12,5, 9,6, 3,2 Hz, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,67 (AB cuadruplete, J _{AB} =14,2 Hz, Δ _{vAB} =82,8 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,89 (ddd, J = 9,3, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 7,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H); 411,9 (M+1) ²
#211		Ej 87	****	(5R,7S)-8-[(4-(ciclobutilmetil)-1,3-tiazol-5-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,57-2,04 (m, 9H), 2,11 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 2,46 (ddd, J = 12,4, 5,7, 4,2 Hz, 1H), 2,61-2,75 (m, 4H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,68 (AB cuadruplete, J _{AB} =14,2 Hz, Δ _{vAB} =82,2 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,89 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 7,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,41 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H); 425,9 (M+1) ²
#212		Ej 87	****	(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[4-hidroxi-3-(3-metil-2-tienil)encil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona, sal clorhidrato	1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,61 (ddd, J = 13,4, 4,9, 1,3 Hz, 1H), 1,71-1,77 (m, 1H), 1,96 (ddd, J = 13,0, 9,5, 4,0 Hz, 1H), 2,06-2,1 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,41 (ddd, J = 12,5, 6,0, 4,1 Hz, 1H), 2,65 (ddd, J = 12,4, 9,5, 3,2 Hz, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,47 (AB cuadruplete, J _{AB} =13,3 Hz, Δ _{vAB} =76,3 Hz, 2H), 6,22 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 3H), 7,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 463,4 (M+1) ²

¹ Cl₅₀ de Ensayo Acelular de la actividad de BACE 1 nM a 1 μM ****, 1 μM a 10 μM ***, 10 μM a 100 μM**, 100 μM a 300 μM*

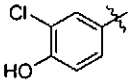
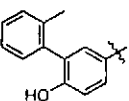
² Datos de RMN y MS obtenidos en base libre, antes de la formación de sal clorhidrato.

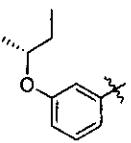
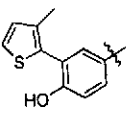
5 **Tabla 3 - Ejemplos #213-#217**



Ej N°	A	Procedimiento	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas: LCMS (a menos que se indique otra cosa), ión observado m/z
#213		Ej 88	**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(3-fluorofenil)-8-[(5-isobutil-1,3-oxazol-4-il)metil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona, sal clorhidrato	0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,54-1,59 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,25 (ddd, J = 12,6, 8,6, 4,6 Hz, 1H), 2,4-2,47 (m, 1H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53-2,63 (m, 3H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 6,81 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 7,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,05 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 8,2, 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H); 400,2 (M+1) ²

128

Ej N°	A	Procedimiento	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas: LCMS (a menos que se indique otra cosa), ión observado m/z
#214		Ej 88	***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-cloro-4-hidroxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona, sal clorhidrato	1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,57 (ddd, J = 13,2, 4,0, 2,1 Hz, 1H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,84 (ddd a, J = 13, 10, 4 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 2,10 (ddd a, J = 12,5, 9,4, 9,4 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 12,6, 8,6, 4,2 Hz, 1H), 2,38 (ddd a, J = 12,4, 4,6, 4,6 Hz, 1H), 2,50-2,65 (m, 3H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,40 (AB cuadruplete, J _{AB} =13,4 Hz, Δ _{vAB} =33,5 Hz, 2H), 5,67 (s muy a, 1H), 6,84 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,3 Hz, 1H); 403,1, 405,1 (M+1) ²
#215		Ej 88	****	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(3-fluorofenil)-8-[(6-hidroxi-2'-metilbifenil-3-il)metil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona, sal clorhidrato	1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,57 (ddd, J = 13, 4, 2 Hz, 1H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 13,0, 5,4 Hz, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (ddd, J = 12,5, 8,6, 4,2 Hz, 1H), 2,44 (ddd a, J = 12,5, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 2,50-2,65 (m, 3H), 2,95-3,01 (m, 1H), 3,45 (cuadruplete AB a, J _{AB} =13 Hz, Δ _{vAB} =46 Hz, 2H), 6,84 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (ddd, J = 7,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,38 (ddd, J = 8,2, 8,1, 6,3 Hz, 1H); 459,1 (M+1) ²

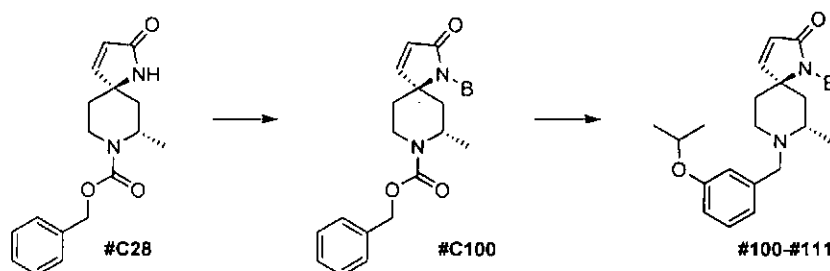
Ej N°	A	Procedimiento	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas: LCMS (a menos que se indique otra cosa), ión observado m/z
#216		Ej 88	***	(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-(3-((1R)-1-metilpropil)oxi)bencil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona, sal clorhidrato	0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,54-1,78 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 13,1, 5,5 Hz, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,29 (ddd, J = 12,6, 8,6, 4,1 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 12,4, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 2,50-2,65 (m, 3H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,47 (AB cuadruplete, J _{AB} =13,6 Hz, Δ _{vAB} =39,0 Hz, 2H), 4,21-4,28 (m, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 6,85 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 7,9, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (dd a, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,2, 8,1, 6,3 Hz, 1H); 425,2 (M+1) ²
#217		Ej 88	***	(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[4-hidroxi-3-(3-metil-2-tienil)bencil]-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona, sal clorhidrato	1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,65-1,71 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 13,2, 5,4 Hz, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,28 (ddd, J = 12,5, 8,7, 4,2 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 12,3, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 2,50-2,65 (m, 3H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,45 (AB cuadruplete, J _{AB} =13,4 Hz, Δ _{vAB} =38,8 Hz, 2H), 6,84 (ddd, J = 9,4, 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (ddd, J = 7,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,4 Hz, 1H) ²

¹ Cl₅₀ de Ensayo Acelular de actividad de BACE 1 nM a 1 μM ****, 1 μM a 10 μM ***, 10 μM a 100 μM**, 100 μM a 300 μM*

² Datos de RMN y MS obtenidos en base libre, antes de la formación de sal clorhidrato.

Ejemplos #101-#126

(5*R*,7*S*)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-onas
sustituidas con 1-heteroarilo



5 Etapa 1. Síntesis de (5*R*,7*S*)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo sustituido con 1-heteroarilo (**#C100**). Una solución de (5*R*,7*S*)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo (**#C28**) (45 mg, 0,15 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (5 equivalentes) en dioxano (0,92 ml) se añadió a una mezcla del yoduro o bromuro de heteroarilo (3 equivalentes), yoduro de cobre (I) (4 equivalentes) y tanto carobonato de cesio como fosfato potásico (3 equivalentes) en un vial de 3,5 ml. La suspensión resultante se cerró herméticamente y se calentó a 80-90 °C durante 18-66 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó abundantemente a través de

10 heteroarilo (3 equivalentes), yoduro de cobre (I) (4 equivalentes) y tanto carobonato de cesio como fosfato potásico (3 equivalentes) en un vial de 3,5 ml. La suspensión resultante se cerró herméticamente y se calentó a 80-90 °C durante 18-66 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó abundantemente a través de

15 un cartucho MCX que contenía una pequeña cantidad de Celite en la parte superior del material de embalaje. Se eluyó más acetato de etilo (5-10 ml) a través del cartucho y los filtrados combinados se concentraron al vacío, proporcionando el producto, que se recogió directamente en la siguiente etapa.

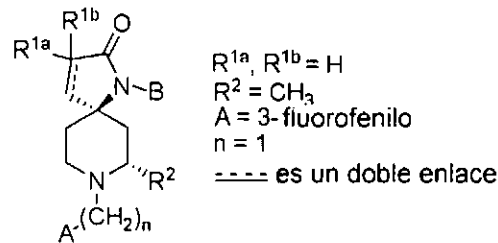
Etapa 2. Síntesis de (5*R*,7*S*)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-onas sustituidas con 1-heteroarilo (**#101-#126**). El

20 (5*R*,7*S*)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato de bencilo sustituido con 1-heteroarilo (**#C100**) de la etapa anterior se disolvió en una

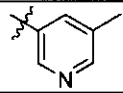
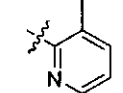
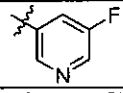
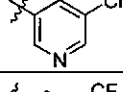
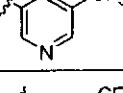
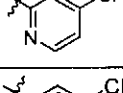
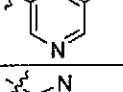
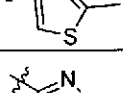
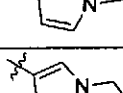
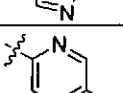
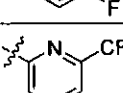
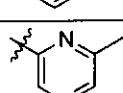
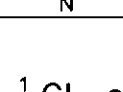
solución recién preparada de yódido de trimetilsililo (0,3 M en acetonitrilo, 2 equivalentes) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La purificación se realizó cargando la mezcla de reacción directamente en una columna MCX. La columna se lavó abundantemente con diclorometano (5 ml) y después el producto se eluyó usando una solución 2 M de amoniaco en metanol (5 ml). El eluyente se concentró al vacío, produciendo el intermedio desprotegido. Este material se mezcló con acetonitrilo (1 ml) y carbonato potásico (3 equivalentes). Después de la adición de 1-(bromometil)-3-isopropoxibenceno (2 equivalentes), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se cargó en un cartucho MCX que contenía una pequeña cantidad de Celite en la parte superior del material de embalaje. El cartucho se lavó abundantemente con diclorometano (5 ml) y los sólidos filtrados y el Celite se retiraron manualmente del cartucho. El producto se eluyó usando una solución 2 M de amoniaco en metanol (5 ml) y el filtrado se concentró al vacío.

La purificación se realizó por HPLC preparativa usando uno de los siguientes sistemas: 1) Columna: Waters XBridge C₁₈, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03% en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B al 5-30% a B al 100%; o 2) Columna: Waters Sunfire C₁₈, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05% en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 10 ó 15% a 100% de B. Véase Tabla 4 para los datos de caracterización y la actividad biológica.

Tabla 4 - Ejemplos #101-#126



Ej N°	B	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min) [procedimiento de HPLC en notas a pie]	Espectro de masa: ión observado m/z (M+1)
#101		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-piridin-2-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,48	392,2
#102		*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-piridin-4-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,40	392,3
#104		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(5-cloropiridin-2-il)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal trifluoroacetato	2,44	426,2, 428,2
#105		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(5-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal trifluoroacetato	2,13	406,3
#106		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-pirazin-2-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal trifluoroacetato	2,08	393,3
#107		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,09	406,3
#108		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,12	406,3
#109		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(6-metilpiridin-3-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,81	406,3
#110		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,66	406,3
#111		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-piridin-3-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,81	392,2
#112		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,37	439,2
#113		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,87	395,3

Ej Nº	B	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min) [procedimiento de HPLC en notas a pie]	Espectro de masa: ión observado <i>m/z</i> (<i>M</i> +1)
#114		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(5-metilpiridin-3-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,89	406,2
#115		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(3-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,97	406,3
#116		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(5-fluoropiridin-3-il)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,02	410,2
#117		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(5-cloropiridin-3-il)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,14	426,2, 428,2
#118		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,34	460,2
#119		*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,79	460,1
#120		**	5-[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-óxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-1-il]nicotinonitrilo	2,10	417,2
#121		***	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,10	412,1
#122		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,93	395,2
#123		*	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,97	409,2
#124		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal trifluoroacetato	2,25	410,2
#125		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal trifluoroacetato	2,70	460,2
#126		**	(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(6-metilpirazin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal trifluoroacetato	2,22	407,2

¹ Cl₅₀ se Ensayo Acelular de la actividad de BACE: 1 nM a 1 μ M ****, 1 μ M a 10 μ M ***, 10 μ M a 100 μ M**, 100 μ M a 300 μ M*

²Columna: Waters Atlantis dC₁₈, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: TFA al 5 0,05% en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05% en acetonitrilo (v/v); Caudal:

125

2,0 ml/min;

Gradiente:	
0 minutos	B al 5%
4,0 minutos	B al 95%
5,0 minutos	B al 95%

³Columna: Waters XBridge C₁₈, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A:
5 NH₄OH al 0,03% en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03% en acetonitrilo (v/v); Caudal: 2,0 ml/min;

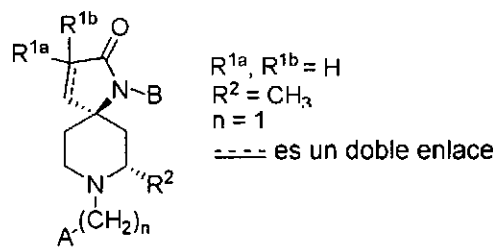
Gradiente:	
0 minutos	B al 15%
4,0 minutos	B al 95%
5,0 minutos	B al 95%

Ejemplos #130-#141

(5R,7S)-7-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-onas 8-sustituidas con 1-
10 heteroarilo

Estos compuestos se prepararon a partir de (5R,7S)-7-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-eno-8-carboxilato bencilo (#C28) de manera análoga a la preparación de los Ejemplos #101-#126, excepto que se introdujo el sustituyente 8 se introdujo por aminación reductora (véase Ejemplos 1-87). La
15 purificación se realizó por HPLC preparativa usando los mismos sistemas descritos para los Ejemplos #101-#126, véase Tabla 5 para datos de caracterización y actividad biológica.

Tabla 5 – Ejemplos #130-#141



Ej #	A	B	Actividad de BACE	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min) [procedimientos de HPLC en notas a pie]	Espectro de masas: Ión observado m/z (M+1)
#130			**	(5R,7S)-8-[(1-isopropil-1H-indazol-6-il)metil]-7-metil-1-pirazin-2-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,30	417,0
#131			***	(5R,7S)-8-[[4-(ciclobutilmetil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-7-metil-1-pirazin-2-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,47	410,0
#132			****	(5R,7S)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-7-metil-1-pirazin-2-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	1,95	409,0
#133			*	(5R,7S)-7-metil-8-[(1-propil-1H-pirazol-5-il)metil]-1-pirazin-2-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,02	367,1
#134			*	(5R,7S)-7-metil-1-pirazin-2-il-8-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,30	407,0
#135			****	(5R,7S)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-7-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,10	422,2
#136			****	(5R,7S)-8-[4-hidroxi-3-(3-metil-2-tienil)bencil]-7-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,48	460,1
#137			***	(5R,7S)-8-[[4-(ciclobutilmetil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-7-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,53	423,2

128

Ej #	A	B	Actividad de BACE ¹	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min) [procedimientos de HPLC en notas a pie]	Espectro de masas: Ión observado m/z (M+1)
#138			**	(5R,7S)-7-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-8-[(1-propil-1H-pirazol-5-il)metil]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,05	380,2
#139			*	(5R,7S)-8-[(1-isopropil-1H-indazol-6-il)metil]-7-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona	2,41	430,2
#140			**	(5R,7S)-8-(3-cloro-4-hidroxibencil)-7-metil-1-pirazin-2-il-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal amonio	1,57	385,0, 386,9
#141			***	(5R,7S)-8-(3-cloro-4-hidroxibencil)-7-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1,8-diazaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona, sal amonio	1,62	398,1, 400,1

¹ Cl₅₀ de Ensayo Acelular de la actividad de BACE: 1 nM a 1 μM ****, 1 μM a 10 μM ***, 10 μM a 100 μM**, 100 μM a 300 μM*

5

Tabla 6 - Datos biológicos para los ejemplos**

Numero de Ejemplo	Actividad de BACE ¹
87	****
88	***
89	****
90	**
91	**
92	**
@93	*
@94	*

Numero de Ejemplo	Actividad de BACE ¹
@95	*
@96	**
@97	***
@98	****

¹ Cl₅₀ de Ensayo Acelular de la actividad de BACE 1 nM a 1 μM ****, 1 μM a 10 μM ***, 10 μM a 100 μM**, 100 μM a 300 μM*.

Ensayo Biológico

5 Se usa un sustrato de APP sintético que puede escindirse por beta secretasa y que tiene biotina N terminal para ensayar la actividad beta secretasa en presencia o ausencia de los compuestos inhibidores. El sustrato puede contener la secuencia de tipo silvestre alrededor del sitio de escisión de BACE o la mutación Swedish (Vassar, R., B. D. Bennett y col. (1999). "beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE." Science. 286(5440): 735-741). El sustrato y los compuestos de ensayo se añaden a placas de polipropileno de 384 pocillos. La reacción se inicia por la adición de enzima BACE soluble hasta un volumen final de 12,5 μl por pocillo. Las condiciones finales del ensayo son:

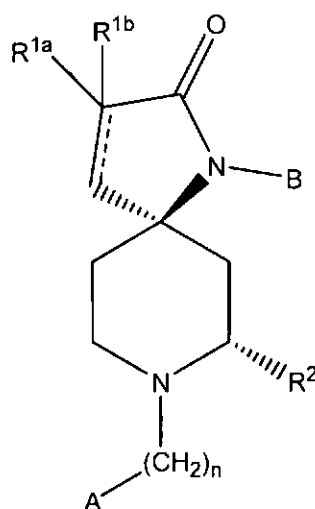
10 compuesto inhibidor 0,001 - 300 μM, acetato sódico 0,05 M (pH 4,5), sustrato, BACE humana soluble, 3 μM y DMSO 2%. Se valoró medio condicionado concentrado de células que secretan BACE soluble humana recombinante , proporcionando una fuente de enzima BACE. Los medios celulares pueden usarse como un prep de BACE en bruto o puede purificarse BACE usando

20 cualquier variedad de técnicas, incluyendo columnas de purificación de

inhibidor de BACE inmovilizado. La mezcla de ensayo se incuba durante 1 hora a 37°C y la reacción se interrumpe por la adición de un volumen igual de Tris 0,1 M, pH 8. La mitad de la mezcla interrumpida se incuba en placas de poliestireno de 384 pocillos recubiertos con estreptavidina transparentes durante 1 hora. Se realiza después un ELISA usando un anticuerpo interno que reconoce específicamente el nuevo extremo C terminal creado después de la escisión por BACE. Están disponibles dos anticuerpos internos; cada uno es específico para escisión, pero uno está inducido contra la secuencia de tipo silvestre (APP 591–596) mientras que el otro está inducido contra la mutación swedish (APP 590-596). (Estos anticuerpos policlonales se indujeron en conejos por inmunización con antígeno comprendido por seis restos aminoacídicos presentes en el extremo carboxi terminal de la secuencia de APPbeta soluble de tipo silvestre (NH₂-ISEVKM-COOH) o siete restos aminoacídicos presentes en el extremo carboxiterminal de la mutación Swedish en el sitio de escisión beta (NH₂-EISEVN_L-COOH) conjugados con hemocianina de lapa californiana por procedimientos conocidos por los expertos en la materia). Se utiliza después un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano rusticano (HRP) antiespecie. La lectura, después del desarrollo del ensayo con sustrato de TMB e interrupción con ácido sulfúrico 0,09 M, es la absorbancia a 450 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5

en la que la estereoquímica que se muestra en la fórmula I en el carbono unido a R^2 y en el carbono espirocíclico es la estereoquímica absoluta; B es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que B está opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R^3 ;

- 10 A es independientemente arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo en el que dicho arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^4 ;

cuando ----- es un enlace sencillo, cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, $-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}$, $-(CH_2)_t\text{-heterocicloalquilo}$, $-(CH_2)_t\text{-arilo}$, $-(CH_2)_t\text{-heteroarilo}$, $-(CH_2)_t\text{-OR}^5$, $-(CH_2)_t\text{N(R}^7)_2$, $-\text{NH}-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}$, $-\text{NH}-(CH_2)_t\text{-heterocicloalquilo}$, $-\text{NH}-(CH_2)_t\text{-arilo}$, $-\text{NH}-(CH_2)_t\text{-heteroarilo}$, $-(CH_2)_t\text{-COR}^5$, $-(CH_2)_t\text{-SO}_2\text{R}^5$ o $-(CH_2)_t\text{-CO}_2\text{R}^5$; en los que dicho alquilo, alquenilo, $-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}$, $-(CH_2)_t\text{-heterocicloalquilo}$, $-(CH_2)_t\text{-}$

15

130

arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo R^{1a} o un sustituyente R^{1b} está opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-SO_2R^7$, $-NR^7COR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COOR^7$, $-C(O)R^7$, $-CN$ o $-N(R^7)_2$ en los que dicho sustituyente arilo, alquilo, cicloalquilo y heteroarilo está

5 opcionalmente sustituido con de uno a tres halógeno, alquilo, hidroxilo, o $-O$ -alquilo; o R^{1a} y R^{1b} junto con el carbono al que están unidos forman un resto cicloalquileno o un resto heterocicloalquileno, en el que dicho cicloalquileno o resto heterocicloalquileno está opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-SO_2R^7$, $-NR^7COR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COOR^7$, $-C(O)R^7$, $-CN$ o $-N(R^7)_2$, en los que dicho sustituyente arilo, alquilo, cicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a

10 tres halógeno, alquilo, hidroxilo o $-O$ -alquilo;

cuando ----- es un doble enlace, R^{1b} está ausente y R^{1a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo, $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t-OR^5$, $-(CH_2)_tN(R^7)_2$, $-NH-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-NH-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-NH-(CH_2)_t$ -arilo, $-NH-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t-COR^5$, $-(CH_2)_t-SO_2R^5$ o $-(CH_2)_t-CO_2R^5$, en los que dicho sustituyente alquilo, alquenilo, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo R^{1a} está opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-SO_2R^7$, $-NR^7COR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COOR^7$, $-C(O)R^7$, $-CN$ o $-N(R^7)_2$, en los que dicho sustituyente arilo, alquilo, cicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres halógeno, alquilo, hidroxilo o $-O$ -alquilo;

15

20

R^2 es alquilo, cicloalquilo o alquenilo en el que dicho alquilo, cicloalquilo, o alquenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres halógeno, hidroxilo

25

o ciano;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-cicloalquilo, $-\text{SO}_2R^7$, $-\text{N}(R^7)_2$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CON}(R^7)_2$, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo R^3 , $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^4 ;

cada R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-\text{SO}_2\text{NHR}^7$, $-\text{CON}(R^7)_2$, $-\text{N}(R^7)_2$, $-\text{N}(R^7)\text{COR}^7$, $-\text{N}(R^7)\text{CO}_2R^7$, $-\text{SO}_2\text{N}(R^7)_2$, $-\text{N}(R^7)\text{SO}_2R^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2R^7$, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_t\text{N}(R^7)_2$ o $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^5$; en los que cada alquilo de R^1 , $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OR}^5$;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo; en los que dicho $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^6 ;

cada R^6 es independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_t\text{N}(R^7)_2$, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo;

cada R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -heteroarilo o cuando dos sustituyentes R^7 están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un resto heterocicloalquileno; y en los que dicho $-(\text{CH}_2)_t$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_t$ -

(3)

heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo o $-OR^4$;

n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3; y

cada t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1,

5 2 y 3; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y A está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^4 .

10

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que A es arilo o heteroarilo y R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-SO_2NHR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-COR^7$, $-SO_2R^7$, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo, $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, $-(CH_2)_t$ -
15 $N(R^7)_2$ o $-(CH_2)_t-OR^5$ en los que cada R^4 alquilo, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno $-CF_3$ o $-OR^5$.

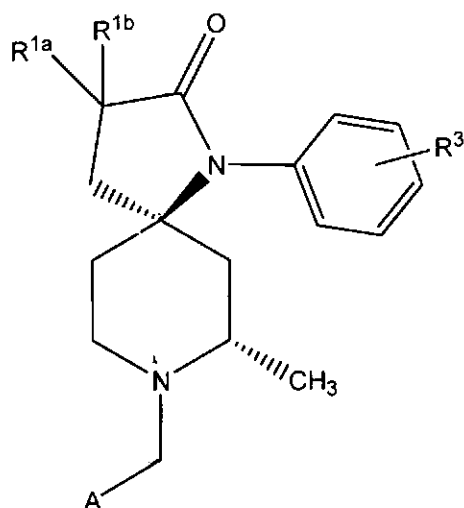
20 4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y A está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes R^4 .

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que en A es arilo o heteroarilo
25 y cada R^4 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-SO_2NHR^7$, -

- CON(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)COR⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -COR⁷, -SO₂R⁷, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo, -(CH₂)_t-heteroarilo, -(CH₂)_t-N(R⁷)₂ o -(CH₂)_t-OR⁵ en los que cada R⁴ alquilo, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno, -CF₃ o -OR⁵.
- 5
6. Un compuesto de la reivindicación 5 en el que al menos un R⁴ es -(CH₂)_t-arilo en el que t es cero y el arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres ciano, alquilo, halógeno o -OR⁵.
- 10
7. Un compuesto de la reivindicación 5 en el que cada R⁴ es -OR⁵.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y A está opcionalmente sustituido con tres sustituyentes R⁴.
- 15
9. Un compuesto de la reivindicación 8 en el que A es arilo o heteroarilo y cada R⁴ es independientemente alquilo, halógeno, ciano, -SO₂NHR⁷, -CON(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)COR⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -COR⁷, -SO₂R⁷, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo, -(CH₂)_t-heteroarilo, -(CH₂)_t-N(R⁷)₂ o -(CH₂)_t-OR⁵ en los que cada R⁴ alquilo, -(CH₂)_t-cicloalquilo, -(CH₂)_t-heterocicloalquilo, -(CH₂)_t-arilo o -(CH₂)_t-heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo, halógeno, -CF₃ o -OR⁵.
- 20
- 25

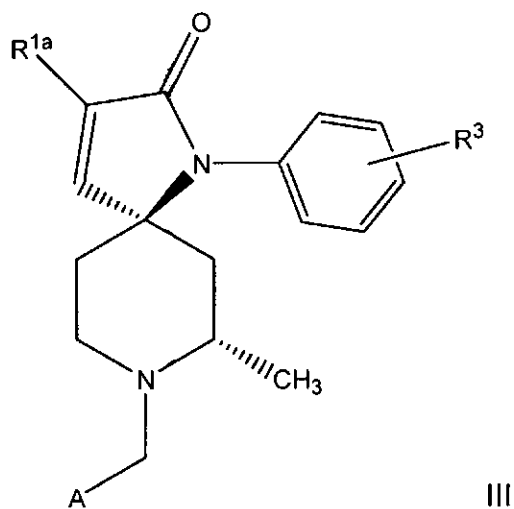
13

10. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que B es arilo y está sustituido con únicamente uno a tres sustituyente de R^3 .
11. Un compuesto de la reivindicación 10 en el que B es arilo y está sustituido con sólo un sustituyente R^3 en el que R^3 es halógeno.
12. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que ----- es un enlace simple y cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo.
13. Un compuesto de la reivindicación 12 en el que R^{1a} y R^{1b} junto con el carbono al que están unidos forman un resto cicloalquileo o un resto heterocicloalquileo.
14. Un compuesto de la reivindicación 12 en el que cada R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno.
15. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que ===== es un doble enlace y R^{1b} está ausente.
16. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de Fórmula (I) es un compuesto que tiene la Fórmula (II)



en la que A, R^{1a}, R^{1b} y R³ son como se han definido en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 17. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de Fórmula (I) es un compuesto que tiene la Fórmula (III)



en la que A, R^{1a} y R³ son como se han definido en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

18. Un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o afección

seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

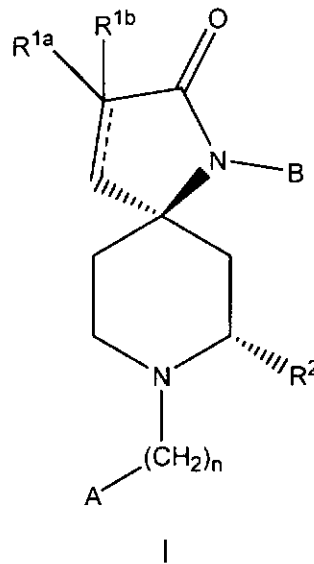
5

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 20. La composición de la reivindicación 17 que además comprende un antipsicótico atípico, un inhibidor de colinesterasa, dimebon o antagonista del receptor de NMDA.

NUEVAS LACTAMAS COMO INHIBIDORES DE BETA SECRETASA**RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN**

- 5 Se desvelan compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en los que los compuestos tienen la estructura de la Fórmula I



- como se define en la memoria descriptiva. También se desvelan composiciones
10 farmacéuticas, procedimientos de tratamiento, procedimientos de síntesis e intermedios correspondientes.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC33812A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2009/055043	International filing date (day/month/year) 12/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/11/2008
Applicant PFIZER INC.		

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.

☒ 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:

- ☒ 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 43.6bis(a)).

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

2. ☐ **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,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

LACTAMS AS BETA SECRETASE INHIBITORS

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

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ 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. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/055043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/10 A61K31/435 A61P25/28

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

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, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/054698 A2 (MERCK & CO INC [US]; STAUFFER SHAUN R [US]; HILLS IVORY D [US]; NOMLAN) 8 May 2008 (2008-05-08) page 1, line 11 - page 2, line 3 page 39; example 39 claim 1	1-20
Y	WO 2008/030412 A2 (MERCK & CO INC [US]; SUNESIS PHARMACEUTICALS INC [US]; EGBERTSON MELIS) 13 March 2008 (2008-03-13) page 1, line 11 - page 2, line 7 claim 1 page 64 - page 66; compounds 19-20 page 68 - page 69; compounds 25, 27, 28	1-20

☐ 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

14 January 2010

Date of mailing of the international search report

29/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bissmire, Stewart

137

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/055043

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2008054698	A2	08-05-2008	AU	2007314338 A1		08-05-2008
			CA	2668065 A1		08-05-2008
			EP	2091328 A2		26-08-2009
WO 2008030412	A2	13-03-2008	AU	2007293416 A1		13-03-2008
			CA	2662776 A1		13-03-2008
			EP	2063889 A2		03-06-2009



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063882-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:47:48

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 135

Art. 33 Decisión 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT ☐

☐	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 INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	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. 92 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 ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE CARLOS R.
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER, INC

REFERENCIA	Radicación No.	11 63882
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/055043
	Fecha inicio fase nacional	23/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010947

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 título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 4 5 JUL 2011
adpall