

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-004253-00000-0000
Fecha: 2012-01-12 16:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 287

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE AMIDA ESPIROCÍCLICOS".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 453/02**

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

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA Y SLOUGH, REINO
UNIDO.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **12 ENE 2012**

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004253- -00000-0000

Fecha: 2012-01-12 16:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 287

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED.**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia y The Coach House Grenville Court, Britwell Road, Burnham, Slough SL1 8DF, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia y Slough, Reino Unido.

Lugar de Constitución: Suecia e Inglaterra.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **ALCARAZ, Lilian; BAILEY, Andrew y KINDON, Nicholas.**

Dirección: C/o AstraZeneca, Intellectual Property; AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2010/051242

Fecha: 29/07/10

Publicación Internacional No. WO 2011/012896 A3

Fecha: 03/02/11

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE AMIDA ESPIROCÍCLICOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 498/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

31-07-09

(31) Número de Solicitud

0913342.2

⑨

Comprobante de Pago No. 12-002150

Fecha: 01-10-2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

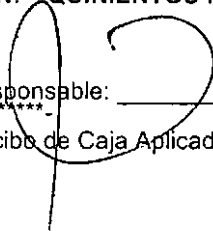
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 002150
		Bogotá D.C., Enero 10 de 2012 - 17:33:27

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004660	10/01/2012	35.798.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				<u>\$590.000.00</u>
			=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-004253- -00000-0000
Fecha: 2012-01-12 16:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 287

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

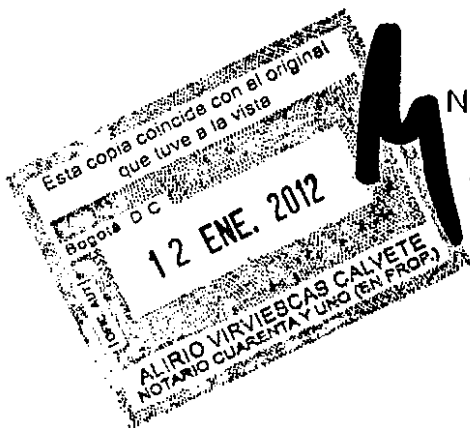
Certificación Notarial

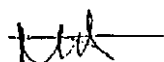
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

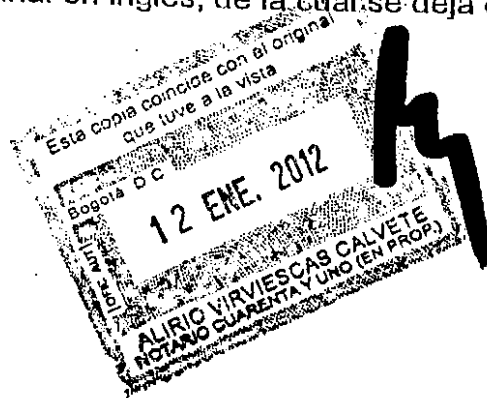
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

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



Martina Arciniegas
MARTINA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

COM. AGRICULTURA
SECRETARÍA DE AGRICULTURA
Y REROS
SECRETARÍA DE AGRICULTURA
Y REROS

250169
Marta Arriaga
COM. AGRICULTURA
SECRETARÍA DE AGRICULTURA
Y REROS
SECRETARÍA DE AGRICULTURA
Y REROS

Se otorga la vista
del original

1. Feb. 2012

ALDO VIVEROS CALVETE
SECRETARÍA DE AGRICULTURA
Y REROS

A

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

con domicilio en

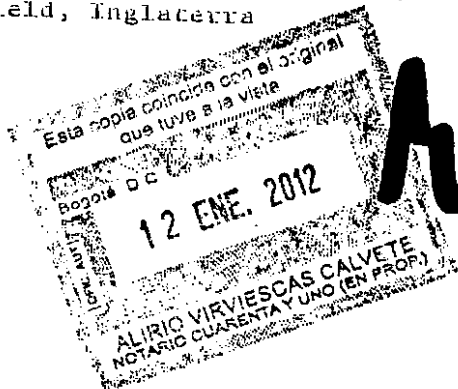
SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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



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

domiciled at

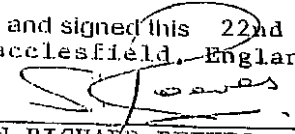
SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

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


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

4671-6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

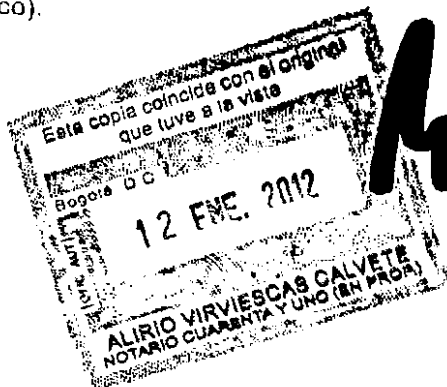
de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

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

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004
personally Simon Richard Reeves
came

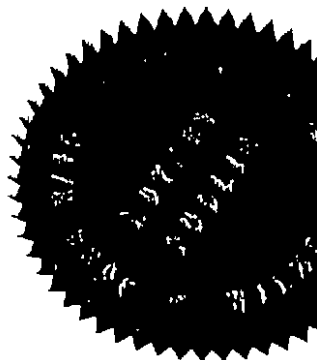
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purpose
according to the laws of Sweden

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

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

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkes-Barre
Pennsylvania
England



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

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

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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 02 August 2004

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

8. Number/sous No

G479981

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



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

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

RECEIVED
2012
ALBERTO KERMESAS CALVETE
SECRETARIO DE ESTADO
GOBIERNO DE NAVARRA

2

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-11-22-657
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Yo, PETER DAVID WILKINSON, un Notario Público de Gerrards Cross SL9 8EL Reino Unido, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma de Colin Graham KNOX identificado ante mí.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior actuó en su competencia como Director de Pulmagen Therapeutics (Synergy) Limited (la Sociedad).

CERTIFICO que la Sociedad está debidamente constituida, está actualmente en existencia, y que los propósitos para los cuales el documento anterior es otorgado están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior tiene la facultad de ejecutarlo como el representante legítimo de la Sociedad y por su firma en mi presencia como testigo de conformidad con la Ley de Sociedades 44 de 2006 el documento es vinculante para la Sociedad bajo la legislación inglesa.

La base para la certificación anterior fue la presentación de los siguientes documentos auténticos:

- 1 Certificado de Constitución
- 2 Una Resolución de la Sociedad fechada el 21 de febrero de 2007 autorizando a Colin Graham KNOX para firmar documentos en nombre de la Sociedad

{JL.LCFO. 258040 DOC v.1}



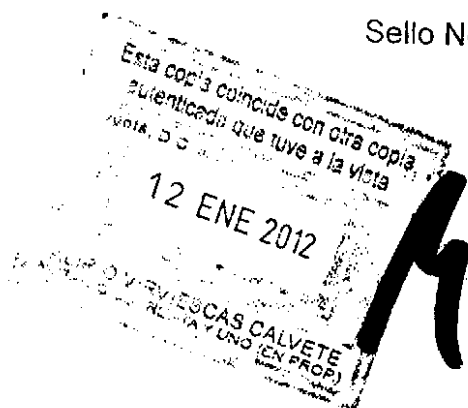
3 Escritura de Constitución

Firmado en Fulmer, Reino Unido, el 1 de noviembre de 2010

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello Notarial



APOSTILLA

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

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 Peter David Wilkinson
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

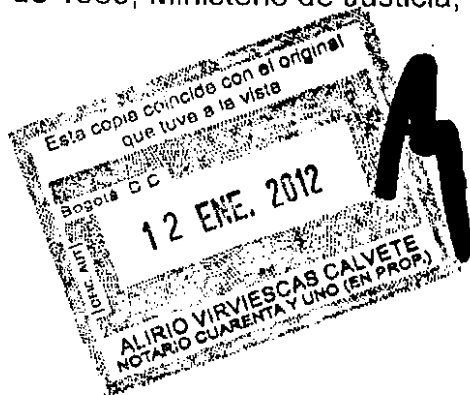
Certificado

5. en Londres
6. el día 05 de noviembre de 2010
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. 1682626
9. Sello/Estampilla
Oficina de Asuntos Exteriores
y del Commonwealth, Londres
10. Firma: (ilegible)
J. Entwistle
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país.

Una apostilla o certificado de legalización exclusivamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe el contenido.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
(JLLCCO: 258040.DOC v.1)3

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629832

Auto Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 NOV 24 A 10:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Ente con el que se
tiene relación
12 FNE 9049

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTAY UNO (EN PROPRIO)

A

Los abajo firmados,

**PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY)
LIMITED.**

con domicilio en

**Fulmer Hall, Windmill Road, Fulmer,
Slough, SL3 6HD, Reino Unido.**

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned,

**PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY)
LIMITED**

domiciled at

**Fulmer Hall, Windmill Road, Fulmer, Slough,
SL3 6HD, United Kingdom**

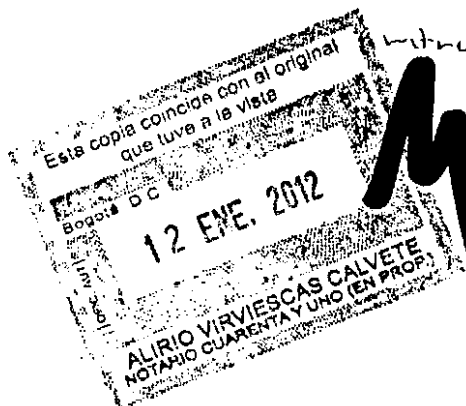
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

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

Given and signed this 1st November 2010

Colin Graham KNOX
Director



I, PETER DAVID WILKINSON, a Notary Public of Gerrards Cross SL9 8EL UK
hereby CERTIFY the authenticity of the signature of Colin Graham KNOX identified before me.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document acted in his capacity as Director of
Pulmagen Therapeutics (Synergy) Limited (the Company)

I CERTIFY that the Company is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes
for which the foregoing document is granted are within the scope of its corporate purposes.

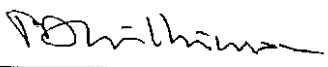
I CERTIFY that the signatory of the foregoing document has the authority to execute it as the
lawful representative of the Company and by his sole signature in the presence of myself as witness
pursuant to s 44 Companies Act 2006 the document is binding on the Company under English law

The foundation for the above certifications was the exhibition of the following authentic
documents:

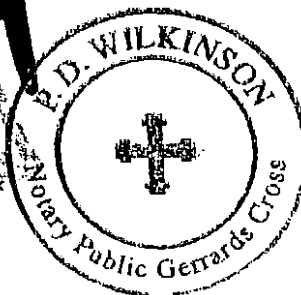
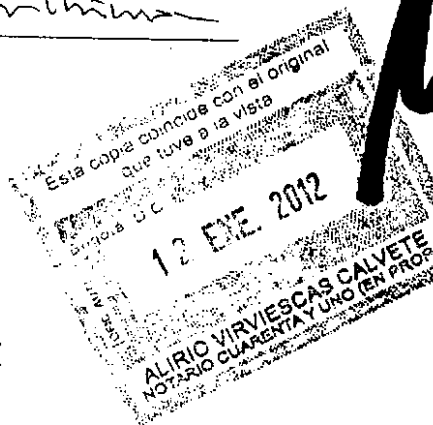
- 1 Certificate of Incorporation
- 2 A Resolution of the Company dated 21st February 2007 authorising Colin Graham KNOX to
sign documents on behalf of the Company
- 3 Memorandum and Articles of Association

Signed at FULMER V.K.

on 1st of November 2010



Notary Public

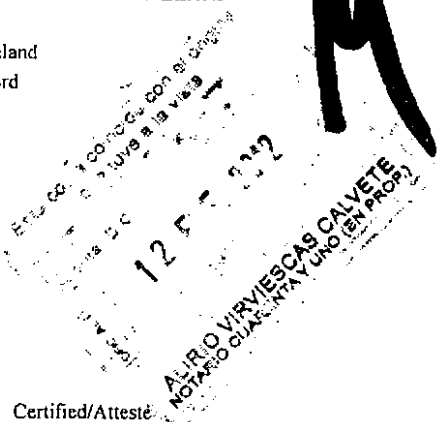


APOSTILLE

(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 **Peter David Wilkinson**
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. the/le **05 November 2010**
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 **I682626**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J Entwistle**



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 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the content of the document is correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the content.

ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED.
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2010/051242

ARTE FINAL



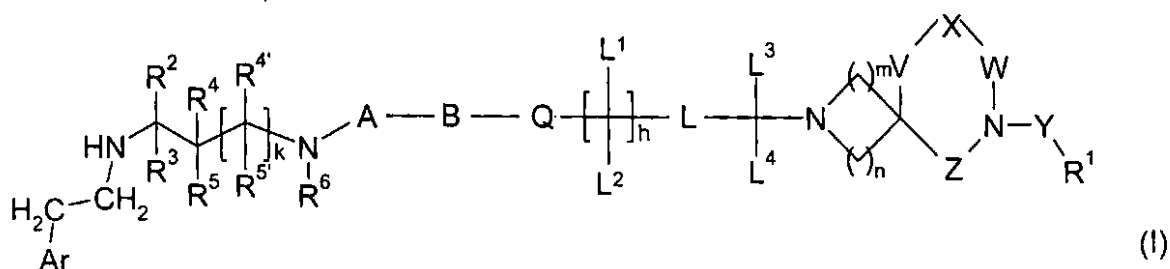
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl:	C07D 498/10
(22) Fecha de solicitud: 12-01-12	(71) Solicitante(s):	ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED.
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País	(72) Inventor(es):	ALCARAZ, Lilian; BAILEY, Andrew y KINDON, Nicholas.
0913342.2 31-07-09 GB	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28-03-12	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	03-02-11
Fecha de presentación de la solicitud: 29-07-10	No. publicación:	WO 2011/012896 A3
No. de solicitud: PCT/GB2010/051242		
(54) Título: DERIVADOS DE AMIDA ESPIROCÍCLICOS		

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen: Derivados de amida espirocíclica de fórmula I



donde

ArCH₂CH₂NH- representa un grupo de unión β-adrenoceptor, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar dichas composiciones farmacéuticas, su uso en terapia, e intermediarios para uso en su preparación.

Sector: Industria farmacéutica, específicamente compuestos que poseen dos anillos heterocíclicos espiro-condensados entre si y un anillo heterocíclico condensado a un grupo fenilo. Composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, las cuales son útiles para tratar trastornos alérgicos, por ejemplo para desórdenes del sistema respiratorio, o trastornos óseos, dermatológicos, o de los sentidos. También son útiles como agentes antineoplásicos.

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 12-01-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 498/10

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

(72) Inventor(es): ALCARAZ, Lilian; BAILEY, Andrew y KINDON, Nicholas.

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

(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
0913342.2 31-07-09 GB

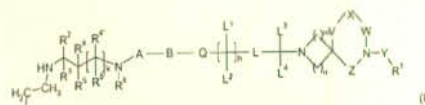
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-03-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 29-07-10
No. de solicitud: **PCT/GB2010/051242**

(87) Publicación internacional

Fecha: **03-02-11**

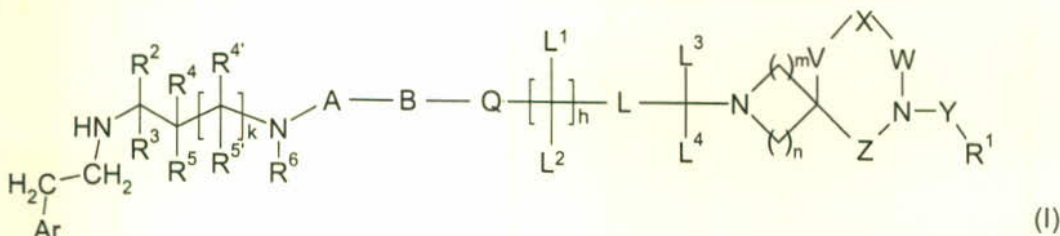
No. Publicación: **WO 2011/012896 A3**



(54) Título: **DERIVADOS DE AMIDA ESPIROCÍCLICOS**

(57) Resumen:

Resumen: Derivados de amida espirocíclica de fórmula I



donde

ArCH₂CH₂NH- representa un grupo de unión β-adrenoceptor, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar dichas composiciones farmacéuticas, su uso en terapia, e intermediarios para uso en su preparación.

Sector: Industria farmacéutica, específicamente compuestos que poseen dos anillos heterocíclicos espiro-condensados entre sí y un anillo heterocíclico condensado a un grupo fenilo. Composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, las cuales son útiles para tratar trastornos alérgicos, por ejemplo para desórdenes del sistema respiratorio, o trastornos óseos, dermatológicos, o de los sentidos. También son útiles como agentes antineoplásicos.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 12-01-12		
(51) Clasificación Internacional: C07D 498/10			
(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED.			
(72) Inventor(es): ALCARAZ, Lillian; BAILEY, Andrew y KINDON, Nicholas..			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0913342.2	(32) Fecha 31-07-09	(33) País GB
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-03-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29-07-10 No. de solicitud: PCT/GB2010/051242		Fecha: 03-02-11 No. publicación: WO 2011/012896 A3	
(54) Título: DERIVADOS DE AMIDA ESPIROCÍCLICOS			

15



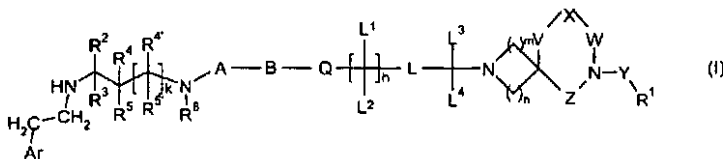
- (51) International Patent Classification:
C07D 498/10 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/GB2010/051242
- (22) International Filing Date:
29 July 2010 (29.07.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0913342.2 31 July 2009 (31.07.2009) GB
- (71) Applicants (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNGERY) LIMITED [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): ALCARAZ, Lillian [FR/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). BAILEY, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). KINDON, Nicholas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

- (74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))
- (88) Date of publication of the international search report:
21 April 2011

(54) Title: SPIROCYCLIC AMIDE DERIVATIVES



(57) Abstract: Spirocyclic amide derivatives of formula (I) wherein ArCH₂CH₂NH- represents a β -adrenoceptor binding group, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a process for preparing such pharmaceutical compositions, their use in therapy, and intermediates for use in their preparation.

5th January 2012

Our Ref
103801-1P WO

WIPO – World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Switzerland

Your Ref
WO2011/012896

****URGENT****

Re: International Patent Application No. PCT/GB2010/051242
Request to Record the Change of Address for the Applicant
PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED

In accordance with rule 92 *bis* we hereby request the following changes to the above-referenced international application.

In respect of the applicant **PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED** currently recorded as residing at 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR, United Kingdom, we request Form PCT/IB/306 to formally record the address as The Coach House Grenville Court, Britwell Road, Burnham, Slough SL1 8DF, United Kingdom

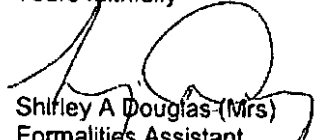
In respect of the applicant/inventor **ALCARAZ, Lilian** currently recorded as residing at AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, United Kingdom, we request Form PCT/IB/306 to formally record the address as C/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom

In respect of the applicant/inventor **BAILEY, Andrew** currently recorded as residing at AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, United Kingdom, we request Form PCT/IB/306 to formally record the address as AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom

In respect of the applicant/inventor **KINDON, Nicholas** currently recorded as residing at AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, United Kingdom, we request Form PCT/IB/306 to formally record the address as C/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom

Kindly attend to the above changes in good time before the deadline of the international phase which expires on 31st January 2011.

Yours faithfully


Shirley A Douglas (Mrs)
Formalities Assistant
AstraZeneca Intellectual Property

AstraZeneca
Intellectual Property, IP Services
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Visitors Address
Västra Mälarehamnen 9
Södertälje

Tel +46 8 553 260 00
Fax +46 8 553 288 20
www.astrazeneca.com

Reg Office AstraZeneca AB (publ)
SE-151 85 Södertälje Sweden
Reg No 556011-7482
VAT No SE556011748201

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103801-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2010/051242	International filing date (day/month/year) 29/07/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 31/07/2009
Applicant ASTRAZENECA AB		

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

This international search report consists of a total of 4 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:

SPIROCYCLIC AMIDE DERIVATIVES

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/GB2010/051242

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/10 C07D519/00 A61K31/5386 A61P11/00 A61P37/00
A61P19/00 A61P17/00 A61P27/00 A61P1/00 A61P13/00
A61P25/00 A61P9/00 A61P35/00 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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)

EP0-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2009/098448 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; ALCARAZ LILIAN [GB];) 13 August 2009 (2009-08-13) claims 1,2,7; example 277 page 36, line 3 - page 38, line 27 -----	1-10
Y	WO 2008/096127 A2 (ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; ASTRAZENECA AB [SE]; ALCARAZ LILIAN [GB];) 14 August 2008 (2008-08-14) cited in the application claims 1,2,17; compound 4 page 50, line 9 - page 53, line 13 -----	1-10
A	WO 2008/075025 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ALCARAZ LILIAN [GB]; BON) 26 June 2008 (2008-06-26) cited in the application claims 1,13,21-24; examples 23,70 -----	1-10
-/-		



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

24 February 2011

Date of mailing of the international search report

03/03/2011

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

Krische, Detlef

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/051242

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/021375 A2 (VERTEX PHARMA [US]; MAKINGS LEWIS R [US]; HURLEY DENNIS J [US]; RAFFAI) 21 February 2008 (2008-02-21) claims 1,40 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

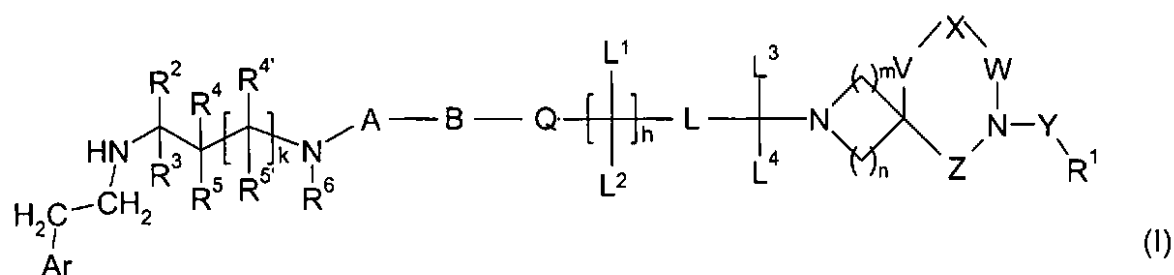
International application No

PCT/GB2010/051242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009098448 A1	13-08-2009	AR 070571 A1	21-04-2010
		AU 2009211251 A1	13-08-2009
		CA 2713322 A1	13-08-2009
		EP 2242759 A1	27-10-2010
		KR 20100121637 A	18-11-2010
		PE 15722009 A1	04-11-2009
		US 2009298807 A1	03-12-2009
		UY 31639 A1	30-09-2009
WO 2008096127 A2	14-08-2008	NONE	
WO 2008075025 A1	26-06-2008	AR 064636 A1	15-04-2009
		AU 2007336074 A1	26-06-2008
		CA 2672792 A1	26-06-2008
		CL 37542007 A1	22-08-2008
		CN 101636379 A	27-01-2010
		CO 6210822 A2	20-10-2010
		EC SP099425 A	31-07-2009
		EP 2094646 A1	02-09-2009
		JP 2010513439 T	30-04-2010
		KR 20090094149 A	03-09-2009
		PE 13882008 A1	26-11-2008
		US 2010056508 A1	04-03-2010
		UY 30811 A1	31-07-2008
WO 2008021375 A2	21-02-2008	AU 2007284548 A1	21-02-2008
		CA 2660903 A1	21-02-2008
		CN 101553231 A	07-10-2009
		EP 2051712 A2	29-04-2009
		JP 2010500412 T	07-01-2010
		US 2010152176 A1	17-06-2010
		US 2008176843 A1	24-07-2008

DERIVADOS DE AMIDA ESPIROCÍCLICOS**RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION.**

5 Derivados de amida espirocíclica de fórmula I



donde

ArCH₂CH₂NH- representa un grupo de unión β-adrenoceptor, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar
 10 dichas composiciones farmacéuticas, su uso en terapia, e intermediarios para uso en su preparación.

SECTOR: Industria farmacéutica, específicamente compuestos que poseen dos anillos heterocíclicos espiro-condensados entre sí y un anillo heterocíclico condensado a un grupo fenilo. Composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, las cuales son
 15 útiles para tratar trastornos alérgicos, por ejemplo para desórdenes del sistema respiratorio, o trastornos óseos, dermatológicos, o de los sentidos. También son útiles como agentes antineoplásicos.

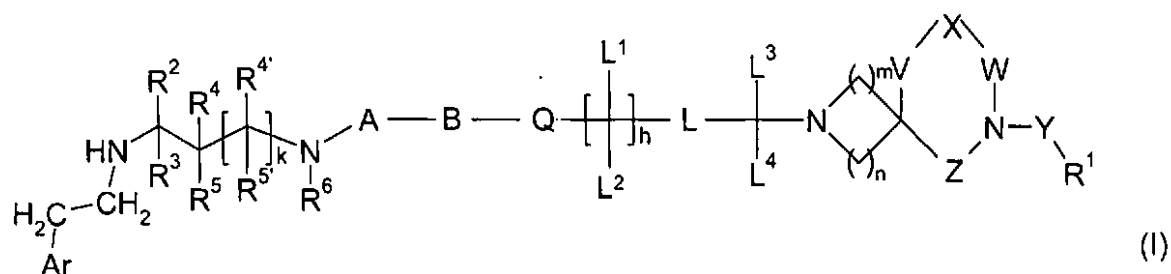
COMPUESTOS- 801

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

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

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

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



donde

ArCH₂CH₂NH- representa un grupo de unión β -adrenoceptor;

cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'} y R^{5'} es independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

5 k es 0 ó 1

R⁶ es un grupo alquiloC₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquiloC₁₋₆ (opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno), OR¹⁰, alquilC₁₋₆S(O)₀₋₂, NR⁸R⁹, OC(O)(alquiloC₁₋₆), cicloalquiloC₃₋₈ (donde uno o dos de los átomos de carbono pueden reemplazarse con O, S o N) opcionalmente
10 sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquiloC₁₋₆ (opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno), OR¹⁰, alquilC₁₋₆S(O)₀₋₂, NR⁸R⁹, y OC(O)(alquiloC₁₋₆);

o

R⁶ es un grupo alquiloC₁₋₈ sustituido con un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente
15 sustituido;

o

R⁶ es un grupo cicloalquiloC₃₋₉ (donde uno o dos de los átomos en el anillo de carbono pueden estar reemplazados con O, S o N) y opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquiloC₁₋₆ (opcionalmente
20 sustituido con hasta 3 átomos de halógeno y/o donde dos grupos alquilo pueden formar un anillo de hasta 9 átomos en el anillo), OR¹⁰, alquilC₁₋₆S(O)₀₋₂, NR⁸R⁹, OC(O)(alquiloC₁₋₆), y opcionalmente arilo o heteroarilo sustituido;

o

R⁶ es un grupo bicicloalquiloC₇₋₉ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes
25 independientemente seleccionados de halógeno, alquiloC₁₋₆, OR¹⁰ y alquilC₁₋₆S(O)₀₋₂ o

R⁶ es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, o R⁸ y R⁹ pueden unirse para formar un anillo heterocíclico que comprende hasta 9 átomos en el anillo (que
30 contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S) donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆, y donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ;

A es, C(O) o S(O)₂;

5 B es alquilenos C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta dos grupos alquilo C_{1-3}

Q es oxígeno, azufre o NR⁷;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

L representa una cadena de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada de hasta 9 átomos de carbono;

10 donde hasta tres de los átomos de carbono en la cadena están opcionalmente sustituidos una o dos veces con grupos independientemente seleccionados de halógeno, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR⁸R⁹, S(O)₂NR⁸R⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)OR¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹, OR¹⁰, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , y donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ;

15 donde hasta tres átomos de carbono de la cadena pueden estar reemplazados con grupos independientemente seleccionados de O, NR¹⁰, S, S(O), S(O)₂, C(O)O, OC(O), NR¹⁰C(O), C(O)NR¹⁰, NR¹⁰S(O)₂, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰, OC(O)NR¹⁰, NR¹⁰C(O)O, siempre que cualquiera de dichos grupos en la cadena se separen, con al menos dos átomos de carbono en la cadena; y

20 donde hasta seis átomos de carbono de la cadena pueden formar parte del anillo de anillo, heteroanillo, bicíclico fusionado, alicíclico o heteroalifático que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, anillo que comprende hasta 10 átomos en el anillo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR⁸R⁹, S(O)₂NR⁸R⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)OR¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹, OR¹⁰, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , y donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ;

25 y la cadena puede comprender hasta dos de dichos anillos, cada uno seleccionado independientemente;

R¹¹ representa alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , donde el alquilo C_{1-6} y el cicloalquilo C_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ;

35 y

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

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

5 L^1 y L^2 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} alquilo o cicloalquilo C_{3-6} ;

h es 0 ó 1;

L^3 y L^4 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^1 se selecciona de los siguientes:

10 (i) un anillo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, anillo que puede ser aromático o total o parcialmente saturado y donde hasta cuatro de los átomos del anillo pueden reemplazarse con heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de estos anillos incluyen fenilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, furilo, ciclohex-3-enilo, ciclohexilo, cicloheptilo

15 (ii) un sistema fusionado de anillos bicíclicos opcionalmente sustituidos de hasta 10 átomos, anillos que son aromáticos o total o parcialmente saturados, y donde hasta cuatro átomos del anillo pueden reemplazarse con heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.

Los ejemplos de estos anillos incluyen benzo[b]tienilo, benzofuranilo, benzo[d]imidazolilo, quinoxalinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo

(iii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido donde uno o dos de los átomos de carbono pueden reemplazarse con O, S o N y donde dicho grupo alquilo puede sustituirse una o dos veces con un sistema de anillos independientemente seleccionados de (i) y (ii) 25 anteriores, y donde la cadena de alquilo C_{1-6} puede sustituirse con hasta cinco sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, $S(O)_{0-2}R^{10}$, NR^8R^9 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^8R^9$, OR^{10} , alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} (donde dos cadenas de alquilo C_{1-3} pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido de hasta ocho átomos en el anillo),

30 y donde para cualquier anillo en (i), (ii) y (iii) anteriores, "opcionalmente sustituido" significa opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, NR^8R^9 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^8R^9$, OR^{10} , alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} (donde un átomo de carbono del alquilo o cicloalquilo puede ser opcionalmente reemplazado con N, O o S, y el alquilo o el cicloalquilo puede estar 35 opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} ,

halógeno, ciano, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, NR^8R^9 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)OR^{10}$,
 $NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^8R^9$, y OR^{10} ,

y donde los sistemas de anillos saturados en (i) y (iii) pueden sustituirse también
 con hasta tres grupos alquilo C_{1-6} que pueden unirse para formar estructuras de anillos
 5 puenteadas, opcionalmente sustituidas con halógeno u OR^{10} . Los ejemplos de estos
 sistemas de anillos incluyen adamantilo y biciclo [2.2.1]heptanilo;

X representa O, $S(O)_{0-2}$ o $CR^{12}R^{13}$;

m = 0, 1, 2 ó 3;

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

10 **W** representa $CR^{12}R^{13}-CR^{12}R^{13}$ o $CR^{12}R^{13}-CR^{12}R^{13}-CR^{12}R^{13}$;

V y **Z** representan independientemente un enlace, $CR^{12}R^{13}$ o $CR^{12}R^{13}-CR^{12}R^{13}$,
 siempre que cuando **X** representa O o $S(O)_{0-2}$ entonces **m**, **V** y **Z** son tales que todos los
 heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono;

Y representa $C(O)$, $C(O)NR^{10}$, SO_2 o SO_2NR^{10} ;

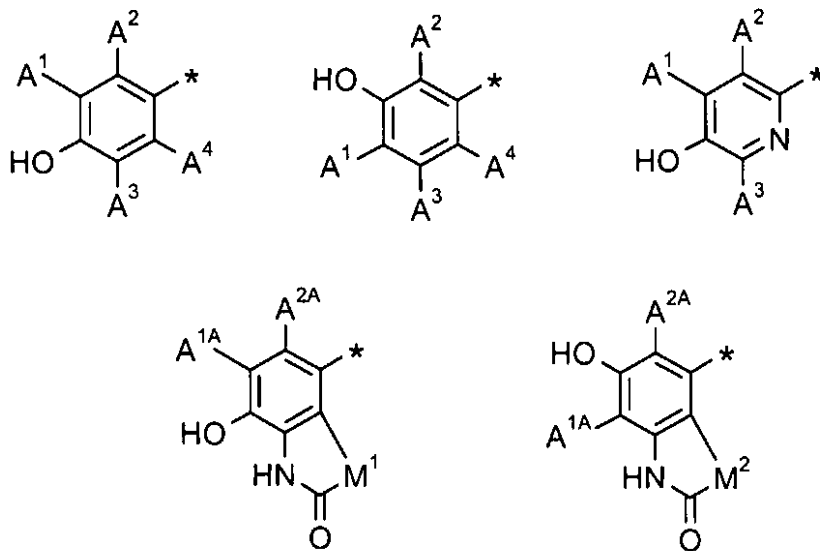
15 **R¹²** y **R¹³** son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, alquilo C_{1-6} o
 cicloalquilo C_{3-6} ; o

R¹² y **R¹³** cuando se unen al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono
 al que ambos están unidos, pueden formar adicionalmente un anillo alifático de 3 a 6
 miembros;

20 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por "grupo de unión β -adrenoceptor" se entiende un grupo capaz de unirse a un
 receptor β -adrenérgico como, por ejemplo, se describe en el artículo de reseña " β -
 adrenergic receptors in Comprehensive Medicinal Chemistry, 1990, B.E. Main, pág. 187
 (Pergamon Press). Estos grupos también se dan a conocer, por ejemplo, en
 25 WO/2005092841, US/20050215542, WO/2005070872, WO/2006023460,
 WO/2006051373, WO/2006087315, WO/2006032627, Véase también WO2007018461,
 WO2008075025, WO2008075026 y WO2008096119

Los ejemplos de grupos Ar convenientes en el grupo de unión de β -adrenoceptores
 incluyen



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

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

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

A^3 también puede ser CH_2OH , $NHCHO$, $NHC(O)OalquiloC_{1-6}$, $NHS(O)_2NA^{15}A^{16}$ o $NHSO_2A^{17}$;

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

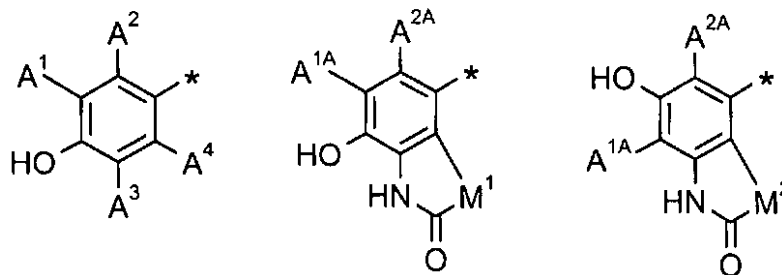
A^5 , A^6 , A^7 , A^9 , A^{11} , A^{12} , A^{13} , y A^{14} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

A^{15} y A^{16} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

A^8 , A^{10} y A^{17} son independientemente alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

y * define el punto de unión de Ar al resto de la molécula

Convenientemente el grupo Ar se selecciona de:



donde

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

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

A^1 , A^2 , y A^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} ;

A^3 puede ser CH_2OH , $NHCHO$, $NHS(O)_2NA^{15}A^{16}$ o $NHS(O)_2A^{17}$;

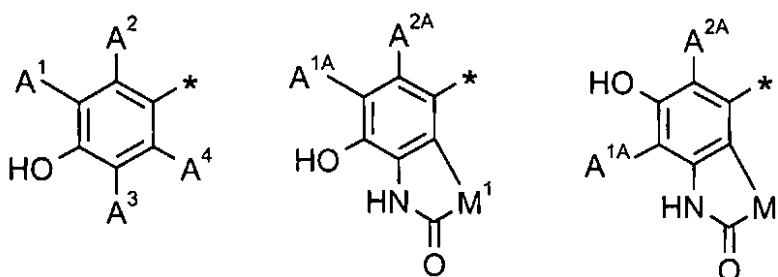
A^{1A} y A^{2A} son independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxi, hidroxilo, nitro, $S(O)_2A^8$, $NA^9S(O)_2A^{10}$, $C(O)NA^{11}A^{12}$, $NA^{13}C(O)A^{14}$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $C(O)(alquiloC_{1-6})$ o $C(O)OalquiloC_{1-6}$;

A^{15} y A^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

5 A^{17} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

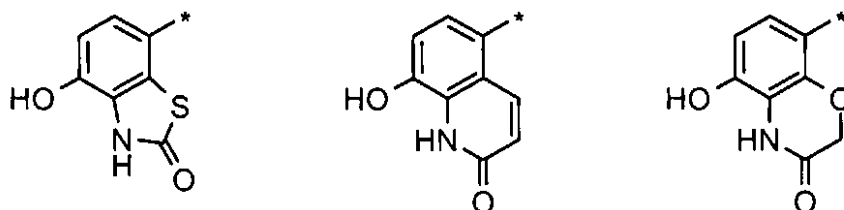
Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-2} . Los ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} incluyen cicloalquilo C_{3-5} y cicloalquilo C_{3-4} . Los ejemplos de alcoxi C_{1-6} incluyen alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-2} .

Convenientemente el grupo Ar se selecciona de:



10 donde A^1 , A^2 , A^4 son todas hidrógeno, A^3 es CH_2OH o $NHCHO$, A^{1A} y A^{2A} son hidrógeno, M^1 es S, $CH=CH$, o OCH_2 ; M^2 es S, $CH=CH$, o OCH_2 .

Convenientemente el grupo Ar se selecciona de:



15 cada R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Convenientemente cada R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ es hidrógeno o metilo;

más convenientemente cada R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ es hidrógeno.

El grupo R^6

20 Convenientemente R^6 es un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; más convenientemente R^6 es un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta dos grupos alquilo C_{1-6} ;

25 Convenientemente R^6 es un grupo cicloalquilo C_{3-9} ; más convenientemente R^6 es un grupo ciclopentilo o ciclohexilo o cicloheptilo;

Los grupos Q y A

A es, $C(O)$ o $S(O)_2$; convenientemente A es $C(O)$;

B es alquilenio C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta dos grupos alquilo C_{1-3}

Convenientemente, B es etileno

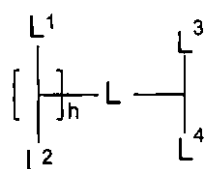
Q es oxígeno, azufre o NR⁷; convenientemente Q es oxígeno

Los enteros h y k

h es un entero de 0 a 1; convenientemente h es 1;

5 k es 0 o 1; convenientemente k es 0;

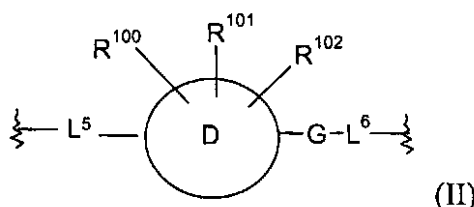
El grupo:



Convenientemente, L¹ y L² independientemente representan hidrógeno,

10 Convenientemente, L³ y L⁴ independientemente representan hidrógeno,

Convenientemente, la especie -L- está representada por el grupo de fórmula (II)



donde L⁵ está conectado con C(L¹)(L²) y L⁶ está conectado con C(L³)(L⁴) y;

15 donde el anillo D representa un anillo de fenilo, tiofeno, furán o tiazol;

R¹⁰⁰, R¹⁰¹ y R¹⁰² se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno,

halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄ y CF₃;

L⁵ representa grupo alquilenoc₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos metilo; o

20 L⁵ representa -(CH₂)_qQ¹(CH₂)_t- donde Q¹ es oxígeno o azufre y t es 0, 1 ó 2 y q es 1 ó 2

G representa un enlace, oxígeno, CR¹⁰R¹⁰ o S;

cuando G representa oxígeno o S, L⁶ es a grupo alquilenoc₁₋₂ opcionalmente sustituido con hasta dos grupos metilo;

25 cuando G representa un enlace o CR¹⁰R¹⁰, L⁶ es un enlace o a grupo alquilenoc₁₋₂ opcionalmente sustituido con hasta dos grupos metilo;

L⁵ y G puede separarse mediante 3, 4 ó 5 enlaces

Convenientemente L⁵ y G pueden separarse mediante 4 ó 5 enlaces

Convenientemente las especie -L- se selecciona de

30 -CH₂(fen-1,4-ileno)-;

- CH₂(fen-1,3-ileno)-;
- CH₂(fen-1,4-ileno)CH₂-;
- CH₂(fen-1,3-ileno)CH₂-;
- CH₂(fen-1,3-ileno)OCH₂-;
- 5 -CH₂(fen-1,4-ileno)OCH₂-;
- CH₂(fen-1,3-ileno)OCH₂CH₂-;
- CH₂(fen-1,4-ileno)OCH₂CH₂-;
- CH₂CH₂(fen-1,3-ileno)-;
- CH₂CH₂(fen-1,4-ileno)-;
- 10 -CH₂CH₂CH₂(fen-1,3-ileno)-;
- CH₂CH₂CH₂(fen-1,4-ileno)-;
- CH₂OCH₂(fen-1,3-ileno)-;
- CH₂OCH₂(fen-1,4-ileno)-;
- CH₂CH₂O(fen-1,3-ileno)-;
- 15 -CH₂CH₂O(fen-1,4-ileno)-;
- CH₂O(fen-1,3-ileno)-;
- CH₂O(fen-1,4-ileno)-;
- CH₂CH₂S(fen-1,3-ileno)-;
- CH₂CH₂S(fen-1,4-ileno)-;
- 20 -CH₂S(fen-1,3-ileno)-;
- CH₂S(fen-1,4-ileno)-;
- CH₂(tien-3,5-ileno)- ;
- CH₂(tien-2,4-ileno)- ;
- CH₂(tien-2,5-ileno)- ;
- 25 -CH₂(tien-3,5-ileno)CH₂-;
- CH₂(tien-2,5-ileno)CH₂- ;
- CH₂(tien-2,4-ileno)CH₂- ;

donde en cada caso fenileno está opcionalmente sustituido por 3, 2, ó 1 de Cl, F,
alquiloC₁₋₃ o alcoxiC₁₋₃ (seleccionado independientemente)

- 30 Convenientemente -L- se selecciona de
- CH₂(fen-1,3-ileno)-,
- CH₂(fen-1,4-ileno)CH₂-;
- CH₂(fen-1,3-ileno)CH₂-;
- CH₂(tien-3,5-ileno)CH₂-;
- 35 -CH₂(tien-2,5-ileno)CH₂- ;
- CH₂(tien-2,4-ileno)CH₂- ;

donde en cada caso fenileno está opcionalmente sustituido por 3, 2, ó 1 de Cl, F, alquiloC₁₋₃ o alcoxiC₁₋₃ (seleccionado independientemente)

El grupo R¹

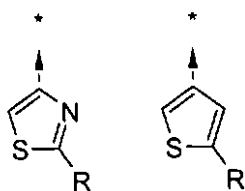
Convenientemente R¹ representa

- (i) un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;
- (ii) un anillo bicíclico fusionado;
- (iii) R¹ puede representar convenientemente un grupo alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido donde uno o dos de los átomos de carbono puede reemplazarse con O, S o N y donde dicho grupo alquilo puede sustituirse con los sistemas de anillo que se describen en (i) y (ii),
- y un grupo alquiloC₁₋₆ conveniente es metileno o etileno o propileno;

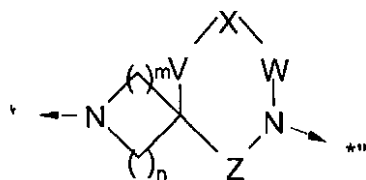
donde cada anillo en (i), (ii) y (iii) está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR¹⁰, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₈ (donde cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de halógeno), un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR¹⁰, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆ (donde alquilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, ciano, y NH₂).

Convenientemente, R¹ se selecciona de tiofeno o tiazol o benzofurán o pirazolo[1,5-a]piridina, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes. Uno de los sustituyentes opcionales se selecciona convenientemente de H, Cl, F y alquiloC₁₋₃. El otro sustituyente opcional se selecciona de metilo, etilo, propilo, n-butilo, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

Convenientemente R¹ se selecciona de



donde la flecha indica el punto de unión con el grupo Y, y R se selecciona de metilo, etilo, propil, n-butilo, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;



El grupo Y y el grupo

Convenientemente, Y representa C(O);

Convenientemente,

X representa O o S.

5 m = 1 ó 2;

n = 1 ó 2;

W representa $CR^{12}R^{13}CR^{12}R^{13}$ o $CR^{12}R^{13}CR^{12}R^{13}CR^{12}R^{13}$;

V y Z representan independientemente un enlace o $CR^{12}R^{13}$

V y Z son tales que todos los heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos
10 átomos de carbono (por ejemplo, cuando V es un enlace entonces Z es $CR^{12}R^{13}$).

Y representa C(O), C(O)NR¹⁰, SO₂ o SO₂NR¹⁰;

Convenientemente,

(i) m y n = 2, V = enlace, Z = CH₂, X = O y W = CH₂CH₂

(ii) m y n = 2, V = enlace, Z = CH₂, X = O y W = CF₂CH₂

15 (iii) m y n = 1, V = enlace, Z = CH₂, X = O y W = CH₂CH₂

(iv) m y n = 2, V = enlace, Z = CH₂CH₂, X = O y W = CH₂CH₂

Convenientemente, el espirociclo se selecciona de (i), (ii) o (iii) anteriores.

Convenientemente, el espirociclo es (i)

Cada compuesto ejemplificado de la invención o cualquier combinación
20 conveniente de estos representa un aspecto particular e independiente de la invención.

Se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas así como también no solvatadas. Se entenderá que la presente invención abarca todas dichas formas solvatadas. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención
25 abarca todas las formas geométricas y ópticas de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de éstos, incluidos los racematos. Los tautómeros y sus mezclas también conforman un aspecto de la presente invención.

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

Definiciones

A menos que se indique lo contrario:

El término "heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos de hasta 7
35 átomos, convenientemente 5 ó 6 átomos, que tienen hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de dichos anillos de heteroarilo incluyen tiazolilo, tienilo,

isoxazolilo, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y similares. El grupo heteroarilo puede conectarse a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno.

5 El término "anillo bicíclico fusionado" significa un sistema de anillos de hasta 12 átomos donde 2 anillos se fusionan juntos. El sistema opcionalmente puede contener hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O. Los anillos pueden ser independientemente aromáticos, parcialmente saturados o totalmente saturados. Ejemplos de dichos sistemas de anillos bicíclicos fusionados incluyen benzo[b]tienilo, benzofuranilo, benzo[d]imidazolilo, quinoxalinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo,
10 dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo y similares. El sistema de anillos puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier átomo de
15 nitrógeno o carbono conveniente.

El término "arilo" significa un anillo carbocíclico aromático. Los ejemplos son fenilo, naftilo y similares.

El término 'alicíclico' significa un grupo que tiene una estructura de anillos carbocíclicos que pueden estar saturados o insaturados, pero no pueden ser un bencenoide u otro sistema aromático.
20

El término "alifático" significa un grupo no aromático.

El término "anillo heteroalifático" significa un anillo heterocíclico que está total o parcialmente saturado, pero no aromático. El anillo tiene hasta 10 átomos con hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Los ejemplos son piperidina, morfolina, tetrahydrofurano, pirrolidina y similares.
25

Los grupos de anillos "arilo", "heteroarilo", "bicíclico fusionado", "alicíclico" y "heteroalifático" pueden estar sustituidos con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, NR^8R^9 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$,
30 $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^8N^9$, OR^{10} .

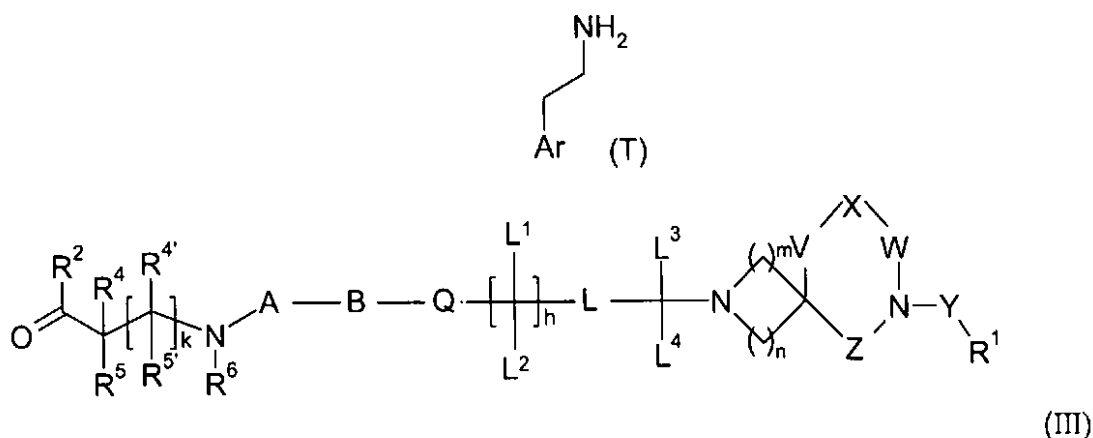
A menos que se establezca lo contrario, en el contexto de la presente memoria descriptiva, los grupos y las fracciones alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. Los grupos cicloalquilo son monocíclicos,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

35 Halógeno es por ejemplo, fluoro, cloro o bromo.

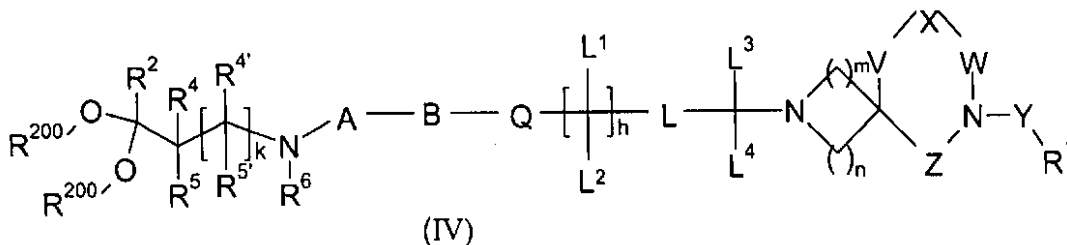
En el contexto de la presente memoria descriptiva, cuando se establece que un grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, el grupo puede estar insustituido o sustituido; cuando está sustituido, el grupo generalmente estará sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. En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

La invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente que comprende:

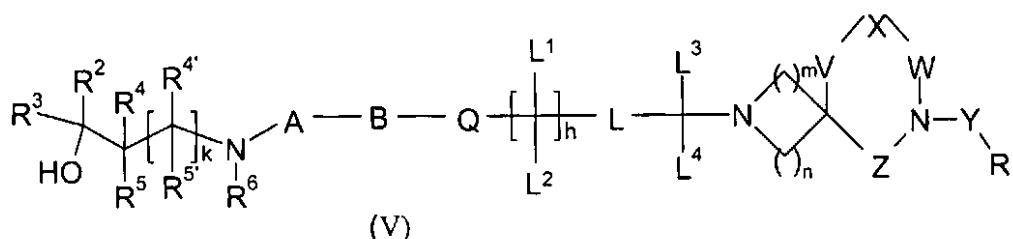
- (i) cuando R^3 es hidrógeno, a través de la reacción de un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada de este, donde R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , A, B, k, h, Q, L, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (T) o una sal adecuada de este, donde Ar es como se lo define en la fórmula (I), en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o hidrógeno en presencia de un paladio adecuado en catalizador de óxido de carbono o platino) en un disolvente adecuado como metanol o NMP.



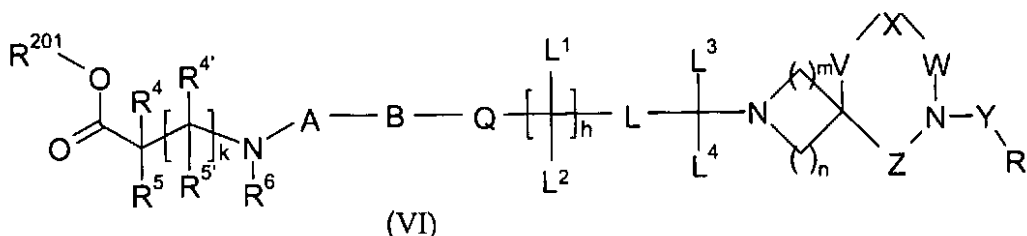
Cuando R^3 es hidrógeno, puede prepararse un compuesto de fórmula (III) a partir de un compuesto de fórmula (IV), donde R^{200} es un grupo alquilo y R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , A, B, k, Q, h, L, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), en condiciones de reacción adecuadas como ácido tósico en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o diclorometano.



También, donde R^3 es hidrógeno, se puede preparar un compuesto de fórmula (III) a partir de un compuesto de fórmula (V), donde R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , A, B, k, h, Q, L, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), utilizando un reactivo de oxidación adecuado (por ejemplo, periodinano Dess-Martin, reactivo de Swern o clorocromato de piridinio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano).

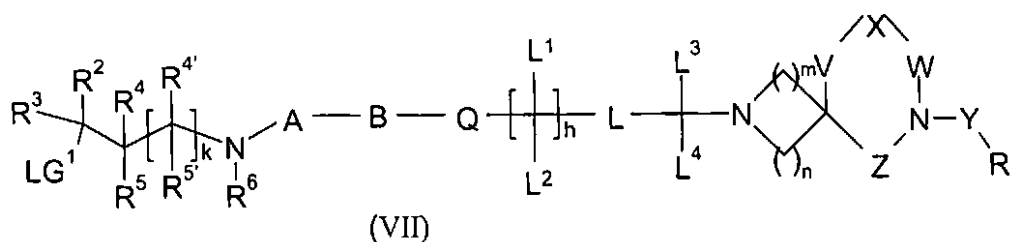


Donde R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, puede prepararse un compuesto de fórmula (V) a partir de un compuesto de fórmula (VI), donde R^{201} es un hidrógeno, un grupo alquilo o bencilo y R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , A, B, k, h, Q, L, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), utilizando un reactivo reductor adecuado (por ejemplo, borano o complejo de borano-dimetilsulfuro) en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada desde por ejemplo -5°C a 70°C .



o

(ii) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (VII) donde LG^1 es un grupo de partida adecuado como halógeno, tosilato o mesilato, R^2 es hidrógeno y R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , A, B, k, h, Q, L, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (T) en un disolvente adecuado como MeCN o NMP, a una temperatura desde la ambiente hasta 90°C , en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, base de Hunig, carbonato de cesio o carbonato de potasio).

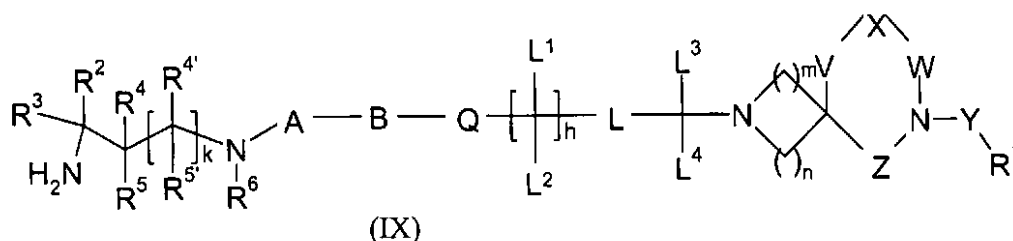
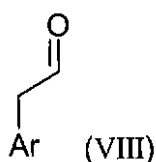


Puede producirse un compuesto de fórmula (VII) a partir de un compuesto (V) utilizando condiciones de reacción adecuadas (por ejemplo, donde LG^1 es OT u OM: TsCl o MsCl, una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, base de Hunig, carbonato de cesio o

carbonato de potasio), en un disolvente adecuado como diclorometano o NMP; donde LG^1 es bromo: CBr_4 y PPh_3 en un disolvente adecuado como diclorometano).

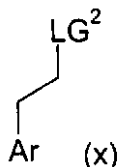
o

(iii) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (IX) donde $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^6, A, B, k, h, Q, L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$ y Z son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VIII), donde Ar es como se lo define en la fórmula (I), en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio de óxido de carbono o platino adecuado) en un disolvente adecuado como metanol o NMP.



15 o

(iv) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (X) donde LG^2 es un grupo de partida adecuado como halógeno, tosilato o mesilato con un compuesto de fórmula (IX) donde $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^6, A, B, k, h, Q, L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$ y Z son como se los define en la fórmula (I), en presencia de una base adecuada (como trietilamina, base de Hunig, carbonato de cesio o carbonato de potasio) en un disolvente adecuado como MeCN o NMP a una temperatura entre la ambiente y $90^\circ C$.

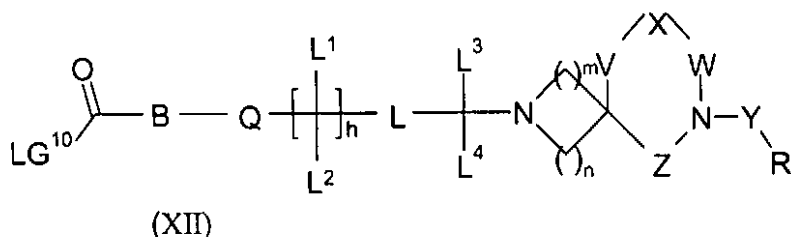
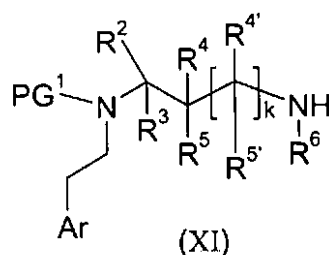


o

(v) donde A es $C(O)$, a partir de un compuesto de fórmula (XI) (donde PG^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, *tert*-butilcarbamato o 3-nitrofenilsulfonilo) y Ar, $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^6$, y k son como se los define en la fórmula (I)) y un compuesto de fórmula (XII), donde LG^{10} representa hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, cloro) y B, h, Q, L, $L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$ y Z son

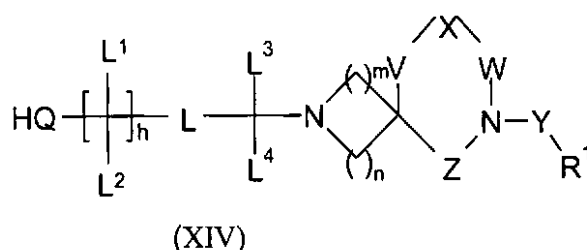
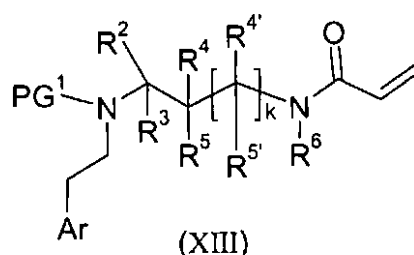
como se los define en la fórmula (I); seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético).

Cuando LG^{10} representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) o *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 60 °C. Cuando LG^{10} representa cloro, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico, (por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano) a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 25 °C.



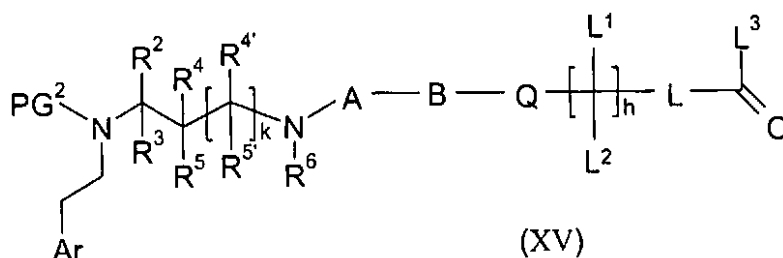
(vi) donde A es C(O) y B es CH₂CH₂ de un compuesto de fórmula (XIII) (donde PG¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado y Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, y k son como se los define en la fórmula (I)) y un compuesto de fórmula (XIV) (donde Q, h, L, L¹, L², L³, L⁴, R¹, m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I)) en condiciones de reacción adecuadas como con hidróxido de benciltrimetilamonio en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, como tolueno o acetonitrilo, seguido de la eliminación del grupo protector.

18

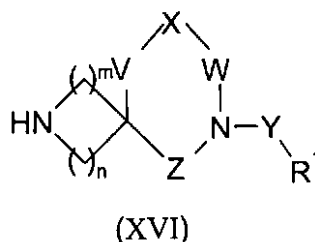


0

- 5 (vii) cuando L^4 representa hidrógeno, a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XV) donde PG^2 es un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, *tert*-butilcarbamato o 3-nitrofenilsulfonilo) y Ar, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , A, B, k, h, Q, L, L^1 , L^2 , L^3 son como se los define en la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (XVI) donde R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), en presencia de
- 10 un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado de paladio sobre carbono u óxido de platino), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético).



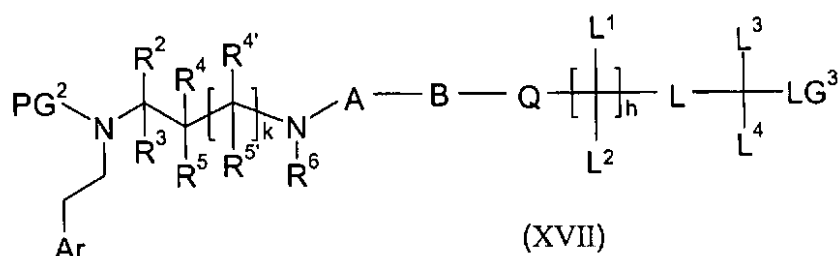
15



0

- 20 (viii) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) donde PG^2 es un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, *tert*-butilcarbamato o 3-nitrofenilsulfonilo)

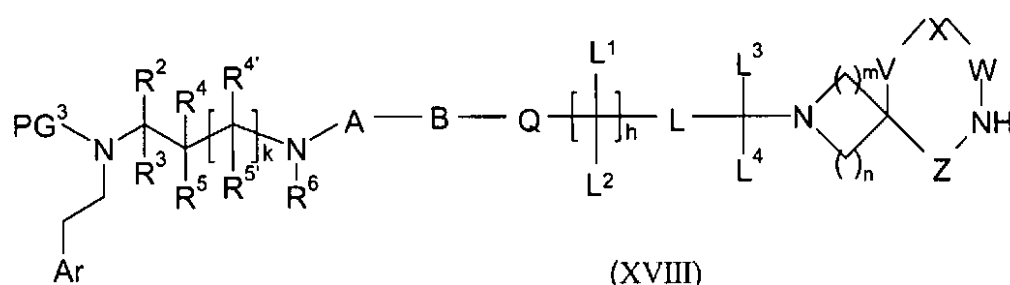
y Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, A, k, h, Q, L, L¹, L², L³, L⁴, son como se los define en la fórmula (I) y LG³ es un grupo de partida adecuado como halógeno, tosilato o mesilato con un compuesto de fórmula (XVI) donde R¹, m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I) en presencia de una base adecuada (como trietilamina, base de Hunig, carbonato de cesio o carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (como MeCN o NMP) a una temperatura entre la ambiente y 80°C, seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético).



(ix) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII), donde PG³ es un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, *tert*-butilcarbamato o 3-nitrofenilsulfonilo) y Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, A, B, k, h, Q, L, L¹, L², L³, L⁴ son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIX) donde R¹ e Y son como se los define en la fórmula (I) y LG⁴ representa hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, un haluro como cloro), o una sal adecuada de este, seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético).

Cuando LG⁴ representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) o *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 60 °C.

Cuando LG⁴ representa un haluro (por ejemplo, cloro), la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 y 25 °C.

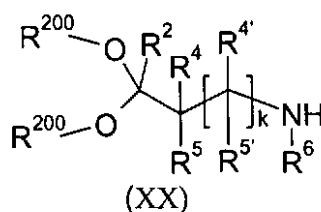


LG⁴-Y-R¹

(XIX)

5 Puede prepararse un compuesto de fórmula (IV) donde A es C(O) a partir de un compuesto de fórmula (XX), donde R²⁰⁰ es un grupo alquilo y R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶ y k es como se lo define en la fórmula (I), y un compuesto de fórmula (XII) donde LG¹⁰ representa hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, cloro).

10 Cuando LG¹⁰ representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) o *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 y 60 °C; cuando LG¹⁰ representa cloro, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, 15 (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico, (por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano) a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 25 °C.

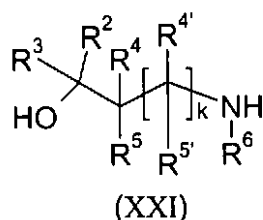


20

Puede prepararse un compuesto de fórmula (V) donde A es C(O) a partir de un compuesto de fórmula (XXI), donde R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶ y k son como se los define en la fórmula (I), y un compuesto de fórmula (XII) donde LG¹⁰ representa hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, cloro);

25 Cuando LG¹⁰ representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) u *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-

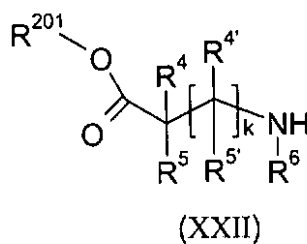
dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 y 60 °C; cuando LG¹⁰ representa cloro, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico, (por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano) a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 y 25 °C.



Puede prepararse un compuesto de fórmula (VI) donde A es C(O) a partir de un compuesto de fórmula (XXII), donde R²⁰¹ es un grupo alquilo y R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶ y k son como se los define en la fórmula (I), y un compuesto de fórmula (XII) donde LG¹⁰ representa hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, cloro).

Cuando LG¹⁰ representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) u O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 60 °C.

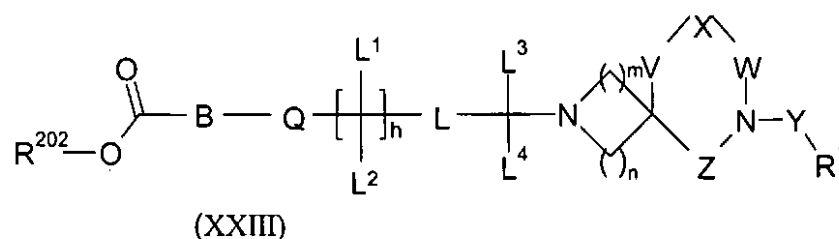
Cuando LG¹⁰ representa cloro, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico, (por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano) a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 25 °C.



Puede prepararse un compuesto de fórmula (XII), o una sal adecuada de este, donde LG¹⁰ es hidroxilo y donde A es C(O) y B, h, Q, L, L¹, L², L³, L⁴, R¹, m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), a partir de un compuesto de fórmula (XXIII),

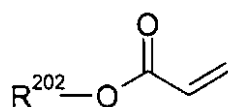
42

donde R^{202} es un grupo alquilo como *tert*-butilo en condiciones de reacción adecuadas como condiciones ácidas (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano).



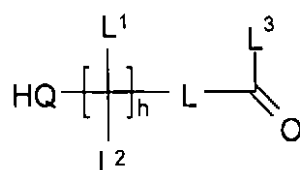
5 Puede prepararse un compuesto de fórmula (XII), o una sal adecuada de este, donde LG^{10} es cloro y donde A es C(O) y h, Q, L, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), a partir de un compuesto de fórmula (XII) donde LG^{10} es hidroxilo en condiciones de reacción adecuadas (por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) en un disolvente adecuado como diclorometano.

10 Puede fabricarse un compuesto de fórmula (XXIII), o una sal adecuada de este, donde A es C(O) y B es CH_2CH_2 y Q, h, L, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (XIV) y un compuesto de fórmula (XXIV) (donde R^{202} es alquilo, por ejemplo *tert*-butilo) en condiciones de reacción adecuadas como con hidróxido de benciltrimetilamonio en un
15 disolvente adecuado o mezcla de disolventes como tolueno o acetonitrilo.



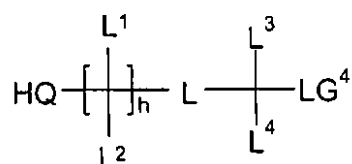
(XXIV)

Cuando L^4 es hidrógeno, puede prepararse un compuesto de fórmula (XIV) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXV), donde Q es oxígeno o azufre y h, L, L^1 , L^2 , L^3 , son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XVI) o una
20 sal adecuada de este donde R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la fórmula (I), en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado de paladio sobre carbono u óxido de platino) en un disolvente adecuado como metanol o
25 NMP.



(XXV)

Puede prepararse un compuesto de fórmula (XIV) donde Q es oxígeno, L⁴ es hidrógeno y L, L¹, L², L³ son como se los define en la fórmula (I) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI), donde Q es oxígeno, L⁴ es hidrógeno y h, L, L¹, L², L³ son como se los define en la fórmula (I), y LG⁴ es un grupo de partida adecuado como halógeno, tosilato o mesilato con un compuesto de fórmula (XVI) donde R¹, m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en (I), en presencia de una base adecuada (como trietilamina, base de Hunig, carbonato de cesio o carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (como MeCN o NMP) a una temperatura entre la ambiente y 80°C.

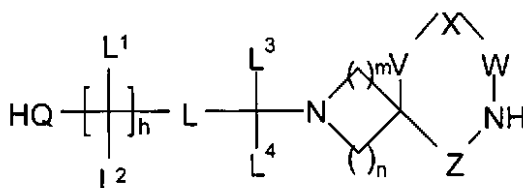


(XXVI)

Puede prepararse un compuesto de fórmula (XIV) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII), donde Q es oxígeno, h, L, L¹, L², L³, L⁴, m, n, V, W, X y Z son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIX) donde R¹ e Y son como se los define en la fórmula (I) y LG⁴ representa hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, haluro como cloro), o una sal adecuada de este.

Cuando LG⁴ representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P) u O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU) en un disolvente orgánico, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 y 60 °C.

Cuando LG⁴ representa un haluro (por ejemplo, cloro), la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahydrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 y 25 °C.



(XXVII)

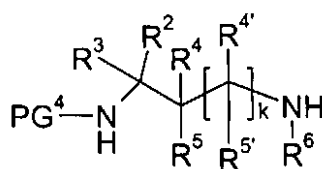
Puede fabricarse un compuesto de fórmula (IX) donde A es C(O) a partir de un compuesto de fórmula (XXVIII) (donde PG⁴ es un grupo protector de nitrógeno adecuado

94

(por ejemplo, *tert*-butilcarbamato o 3-nitrofenilsulfonilo) y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 y k son como se los define en la fórmula (I)) y un compuesto de fórmula (XII) donde LG^{10} representa hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, cloro) y h , Q , L , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m , n , V , W , X , Y y Z son como se los define en la fórmula (I), seguido de la eliminación del grupo protector (por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético).

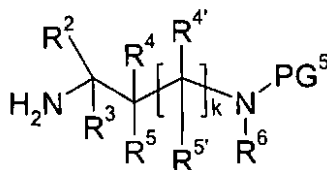
Cuando LG^{10} representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) u *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N'*,*N'*-

tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 y 60 °C; cuando LG^{10} representa cloro, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico, (por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano) a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 y 25 °C.



(XXVIII)

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XI) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) donde PG^5 es un grupo protector adecuado y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 y k son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado de paladio sobre carbono u óxido de platino) en un disolvente adecuado como metanol o NMP; seguido de la adición de PG^1 y la eliminación de PG^5 .

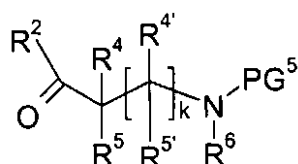


(XXIX)

Puede prepararse un compuesto de fórmula (XI) donde PG^1 es un grupo protector adecuado a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) donde PG^5 es un grupo protector adecuado; $R^2, R^3, R^4, R^5, R^{4'}, R^{5'}, R^6$ y k son como se los define en la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (X), donde LG^2 es un grupo de partida adecuado como halógeno, tosilato o mesilato en presencia de una base adecuada (como trietilamina, base de Hunig, carbonato de cesio o carbonato de potasio) en un disolvente adecuado como MeCN o NMP a una temperatura entre la ambiente y $80^\circ C$.

o

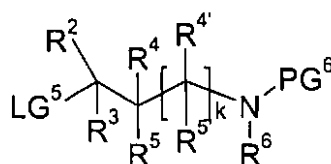
Puede prepararse un compuesto de fórmula (XI) donde PG^1 es un grupo protector adecuado a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXX) donde PG^5 es un grupo protector de nitrógeno adecuado, R^3 es hidrógeno y $R^2, R^4, R^5, R^{4'}, R^{5'}, R^6$ y k son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (T) en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado de paladio sobre carbono u óxido de platino) en un disolvente adecuado como metanol o NMP; seguido de la adición de PG^1 y la eliminación de PG^5 .



(XXX)

o

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XI), donde PG^1 es un grupo protector adecuado y $R^2, R^3, R^4, R^5, R^{4'}, R^{5'}, R^6$ y k son como se los define en (I), a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI) donde PG^6 es un grupo protector de nitrógeno adecuado, $R^2, R^3, R^4, R^5, R^{4'}, R^{5'}, R^6$ y k son como se los define en la fórmula (I), y LG^5 es un grupo de partida adecuado como halógeno, tosilato o mesilato con un compuesto de fórmula (T) en presencia de una base adecuada (como trietilamina, base de Hunig, carbonato de cesio o carbonato de potasio) en un disolvente adecuado como MeCN o NMP a una temperatura entre la ambiente y $80^\circ C$; seguido de la adición de PG^1 y la eliminación de PG^6 .



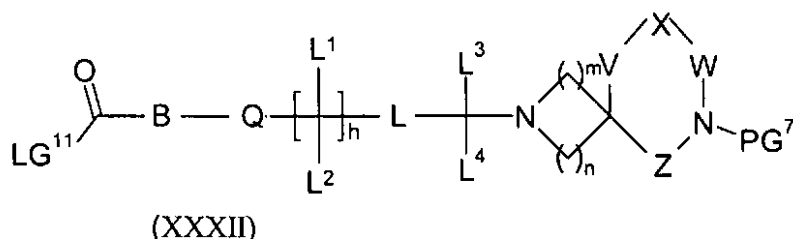
(XXXI)

0

Puede prepararse un compuesto de fórmula (XVIII), donde A es C(O), PG³ es un grupo protector adecuado y Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, B, k, h, Q, L, L¹, L², L³, L⁴ son como se los define en la fórmula (I), a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XI), donde PG¹ = PG³ y Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, k son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XXXII) donde PG⁷ es un grupo protector de nitrógeno adecuado y LG¹¹ representa hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, haluro, cloro) o una sal adecuada de este, B, h, Q, L, L¹, L², L³, L⁴, m, n, V, W, X y Z son como se los define en la fórmula (I).

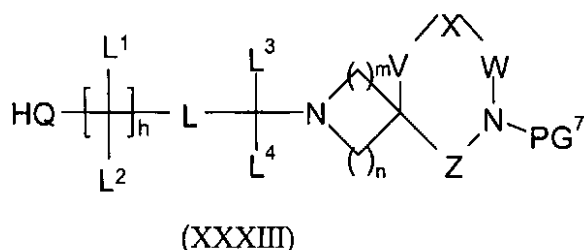
Cuando LG¹¹ representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) u *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 y 60 °C.

Cuando LG¹¹ representa un haluro (por ejemplo, cloro), la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 y 25 °C;



Se puede fabricar un compuesto de fórmula (XXXII), o una sal adecuada de este (donde LG¹¹ es hidroxilo, A es C(O), B es CH₂CH₂, h, Q, L, L¹, L², L³, L⁴, m, n, V, W, X y Z son como se los define en la fórmula (I), PG⁷ es un grupo protector de nitrógeno adecuado) a partir de un compuesto de fórmula (XXXIII) (donde PG⁷ es un grupo protector de nitrógeno adecuado y Q, h, L, L¹, L², L³, L⁴, m, n, V, W, X y Z son como se los define en la fórmula (I)) y un compuesto de fórmula (XXIV) (donde R²⁰² es alquilo, por ejemplo, *tert*-butilo) en condiciones de reacción adecuadas como con hidróxido de benciltrimetilamonio en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes como tolueno o acetonitrilo; seguido de conversión al ácido carboxílico (LG¹¹ es hidroxilo) en condiciones adecuadas (por ejemplo, cuando R²⁰² es *tert*-butilo: tratamiento con TFA en diclorometano).

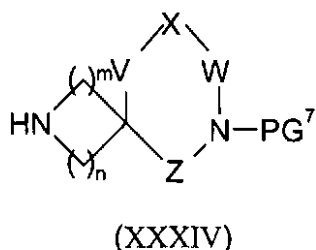
Puede prepararse un compuesto de fórmula (XXXII), o una sal adecuada de este, donde LG^{11} es cloro a partir de un compuesto de fórmula (XXXII) donde LG^{11} es hidroxilo en condiciones de reacción adecuadas (por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo), en un disolvente adecuado como diclorometano.



5

Cuando L^4 es hidrógeno, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXIII) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXV), donde Q es oxígeno o azufre y h, L, L^1 , L^2 , L^3 , son como se los define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XXXIV) o una sal adecuada de este (donde PG^7 es un grupo protector de nitrógeno adecuado y m, n, V, W, X y Z son como se los define en la fórmula (I)) en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado de paladio sobre carbono u óxido de platino) en un disolvente adecuado como metanol o NMP.

10



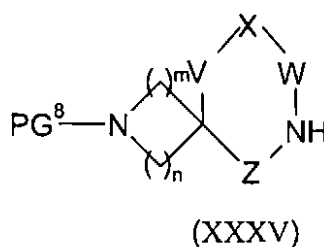
15

o

se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXIII), donde L^4 es hidrógeno, a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI), donde Q es oxígeno, L^4 es hidrógeno y h, L, L^1 , L^2 , L^3 , son como se los define en la fórmula (I), y LG^4 es un grupo de partida adecuado como halógeno, tosilato o mesilato con un compuesto de fórmula (XXXIV) (donde PG^7 es un grupo protector de nitrógeno adecuado y m, n, V, W, X y Z son como se los define en la fórmula (I)) en presencia de una base adecuada (como trietilamina, base de Hunig, carbonato de cesio o carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (como MeCN o NMP) a una temperatura entre la ambiente y 80°C .

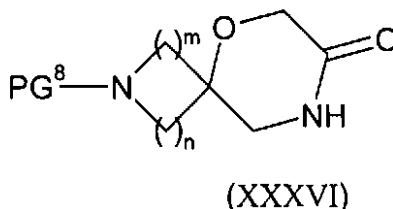
25

28

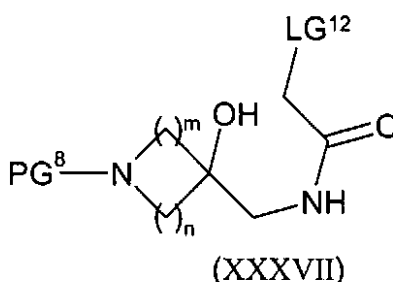


Puede prepararse un compuesto de fórmula (XXXV), donde V representa un enlace, X representa O, W representa CH₂CH₂, Z representa CH₂, m y n son como se los define en la fórmula (I) y PG⁸ representa un grupo protector de nitrógeno adecuado, como *tert*-

butoxicarbonilo, a partir de un compuesto de fórmula (XXXVI), donde m y n son como se los define en el compuesto de fórmula (XXXV) mediante tratamiento con un agente reductor adecuado como complejo de borano-THF en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a 30-70°C con el complejo de boro resultante descompuesto con una amina adecuada como *N*1,*N*2-dimetiletano-1,2-diamina en metanol a 60-90°C



Puede prepararse un compuesto de fórmula (XXXVI) a partir de un compuesto de fórmula (XXXVII), donde LG¹² es un grupo de partida adecuado como halógeno o tosilato y PG⁸, m y n son como se los define en el compuesto de fórmula (XXXV), mediante tratamiento con una base adecuada como *tert*-butoxido de potasio en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a 50-90°C.

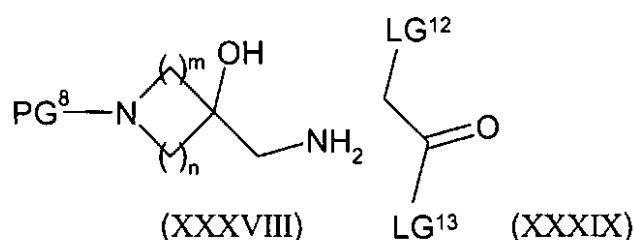


Puede prepararse un compuesto de fórmula (XXXVII) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XXXVIII) con un compuesto de fórmula (XXXIX) donde LG¹³ representa un grupo hidroxilo o halógeno, como cloro y PG⁸, y m, n y LG¹² son como se los define en el compuesto de fórmula (XXXVII);

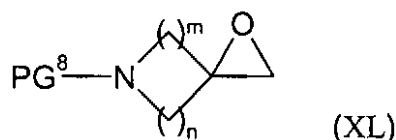
En los casos en los que LG¹³ representa hidroxilo, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) u *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente

en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina), a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 60 °C.

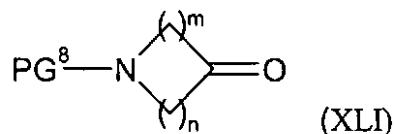
En el caso en que LG^{13} representa cloro, la reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 y 25 °C.



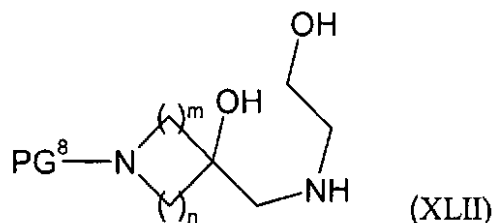
Puede prepararse un compuesto de fórmula (XXXVIII) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XL), donde PG^8 , m y n son como se los define en el compuesto de fórmula (XXXV), con amoníaco en un disolvente adecuado como metanol, a una temperatura en el intervalo de 20 y 60°C.



Puede prepararse un compuesto de fórmula (XL) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XLI), donde PG^8 , m y n son como se los define en el compuesto de fórmula (XXXV), con yoduro de trimetilsulfoxonio, en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio en un disolvente adecuado como dimetilsulfóxido, a una temperatura en el intervalo de 0 y 20°C.

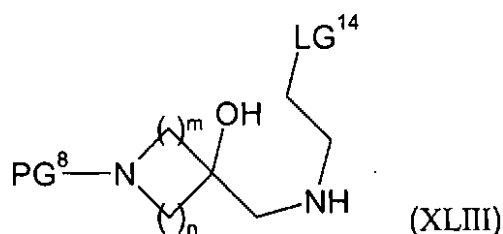


Se puede preparar un compuesto de la fórmula general (XXXV), donde m y n son como se los define en la fórmula (I), V representa un enlace, X representa O, W representa CH₂CH₂, Z representa CH₂, y PG^8 representa un grupo protector de nitrógeno adecuado a partir de un compuesto de fórmula (XLII) en las condiciones de reacción adecuadas como en ácido fuerte.



Puede fabricarse un compuesto de la fórmula general (XLII), donde PG^8 es un grupo protector adecuado, a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XL) con etanolamina.

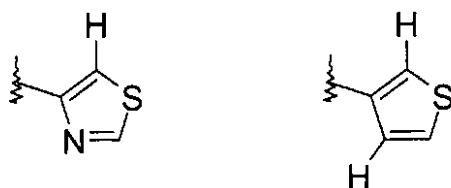
Puede prepararse un compuesto de la fórmula general (XXXV), donde m y n son como se los define en la fórmula (I), V representa un enlace, X representa O, W representa CH_2CH_2 , Z representa CH_2 , y PG^8 representa un grupo protector de nitrógeno adecuado a partir de un compuesto de fórmula (XLIII) donde LG^{14} es un grupo de partida adecuado como halógeno, OMs u OTs en condiciones de reacción adecuadas.



Se puede formar un compuesto de la fórmula general (XLIII), donde PG^8 , m y n son como se los define en la fórmula (XXXV), a partir de un compuesto de fórmula (XLII) en condiciones adecuadas.

Los compuestos convenientes de fórmula (III) incluyen aquellos en los que R^2 , R^4 y R^5 son hidrógeno, k es 0, A es C(O), B es CH_2CH_2 , h es 1, Q es oxígeno, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 son cada uno hidrógeno, m y n = 2, V = enlace, Z = CH_2 , X = O y W = CH_2CH_2 , Y = CO, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 , CH_2CF_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 , CH_2CF_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

4-tiazol y 3-tiofeno son como se representa en la fórmula (XLIV)



(XLIV)

Los compuestos convenientes de fórmula (IV) incluyen aquellos en los que R^2 , R^4 y R^5 son hidrógeno, k es 0, A es C(O), B es CH_2CH_2 , h es 1, Q es oxígeno, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 son cada uno hidrógeno, m y n = 2, V = enlace, Z = CH_2 , X = O y W = CH_2CH_2 , Y = CO, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo,

57

butilo, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

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

Los compuestos convenientes de fórmula (XII) incluyen aquellos en los que h es 1, Q es oxígeno, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 son cada uno hidrógeno, m y $n = 2$, V = enlace, $Z = \text{CH}_2$, $X = \text{O}$ y $W = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $Y = \text{CO}$, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

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

Los compuestos convenientes de fórmula (XIV) incluyen aquellos en los que Q es oxígeno, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 son cada uno hidrógeno, m y $n = 2$, V = enlace, $Z = \text{CH}_2$, $X = \text{O}$ y $W = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $Y = \text{CO}$, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R^1 es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

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

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

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

Los compuestos convenientes de fórmula (XXIII) incluyen aquellos en los que R^{202} es *terc*-butilo, B es CH_2CH_2 , h es 1, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 son cada uno hidrógeno, Q es oxígeno, m y $n = 2$, V = enlace, $Z = \text{CH}_2$, $X = \text{O}$ y $W = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $Y = \text{CO}$, R^1 es 4-tiazol opcionalmente sustituido en la posición 2 del tiazol con metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 ,

CH₂CF₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃,
ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; o R¹ es 3-tiofeno opcionalmente sustituido en la
posición 5 del tiofeno con metilo, etilo, propilo, butilo, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)₂,
CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, ciclopropilo, ciclobutilo y
5 ciclopentilo;

R¹ = 4-tiazol y 3-tiofeno son como se representa en la fórmula (XLIV).

Los compuestos de fórmula (T), (VIII), (X), (XXIV), (XIX), (XXXIX), (XLI)) se
encuentran disponibles a nivel comercial, se incluyen en la bibliografía o pueden ser
fácilmente preparados por los entendidos en la técnica utilizando uno de los procesos
10 descritos anteriormente o a través de técnicas conocidas.

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

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

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

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

1. tracto respiratorio: las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, inclusive el
asma, como el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio,
inducida por fármacos (incluida la inducida por la aspirina y los AINE) y el asma inducida
30 por el polvo, tanto intermitente como persistente en todos sus niveles, y otras causas de
hipersensibilidad de las vías respiratorias; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
(EPOC); la bronquitis, inclusive la bronquitis infecciosa y eosinofílica; el enfisema; la
bronquiectasia; la fibrosis cística; la sarcoidosis; el pulmón de granjero y las enfermedades
relacionadas; la neumonitis por hipersensibilidad; la fibrosis pulmonar, inclusive la
35 alveolitis fibrosante criptogénica, las neumonías idiopáticas intersticiales, la fibrosis que
complica la terapia neoplásica y la infección crónica, inclusive la tuberculosis y la

aspergilosis y otras infecciones fúngicas; las complicaciones del trasplante pulmonar; los trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar y la hipertensión pulmonar; la actividad antitusiva inclusive el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y la tos iatrogénica; la rinitis aguda y crónica inclusive la rinitis medicamentosa y la rinitis vasomotora; la rinitis alérgica perenne y estacional, inclusive la rinitis nervosa (fiebre del heno); la poliposis nasal; la infección viral aguda, inclusive el resfrío común, y la infección debida al virus sincitial respiratorio, la influenza, el coronavirus (inclusive SARS) o el adenovirus; o la esofagitis eosinofílica;

2. huesos y articulaciones: la artritis asociada con la osteoartritis/osteoartrosis o estas inclusive, tanto primaria como secundaria, por ejemplo, la displasia de cadera congénita; la espondilitis cervical y lumbar y el dolor lumbar bajo y de cuello; la osteoporosis; la artritis reumatoide y la enfermedad de Still; las espondiloartropatías seronegativas, inclusive la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondartropatía indiferenciada; la artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos como la tuberculosis, inclusive la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; la sinovitis inducida por cristal aguda y crónica, inclusive la gota urato, la enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio y la inflamación de tendones, bursal y sinovial relacionada con el apatito de calcio; la enfermedad de Behcet; el síndrome de Sjogren primario y secundario; la esclerosis sistémica y el escleroderma limitado; el lupus sistémico eritematoso, la enfermedad del tejido conectivo mixto y la enfermedad del tejido conectivo indiferenciado; las miopatías inflamatorias inclusive la dermatomiositis y la polimiositis; la polimialgia reumática; la artritis juvenil inclusive la artritis inflamatoria idiopática de cualquier estructura articular y los síndromes asociados y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; la vasculitis inclusive la arteritis de célula gigante, la arteritis de Takayasu, el síndrome de Churg-Strauss, la poliarteritis nodosa, la poliarteritis microscópica y la vasculitis asociada con la infección viral, las reacciones de hipersensibilidad, las crioglobulinas y paraproteínas; el dolor lumbar bajo; la fiebre mediterránea familiar, el síndrome de Muckle-Wells y la fiebre hiberniana familiar, la enfermedad de Kikuchi; las artalgias inducidas por fármacos, la tendinitis y las miopatías;

3. el dolor y la remodelación del tejido conectivo de los trastornos musculoesqueléticos debido a una lesión [por ejemplo, una lesión deportiva] o una enfermedad: la artritis (por ejemplo, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la gota o la artropatía de cristal), otra enfermedad de las articulaciones (como la degeneración de los discos intervertebrales o la degeneración de la articulación temporomandibular), la

enfermedad de remodelación ósea (como la osteoporosis, la enfermedad de Paget o la osteonecrosis), la policondritis, el escleroderma, el trastorno del tejido conectivo mixto, las espondiloartropatías o la enfermedad periodontal (como la periodontitis);

4. la piel: la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto y otras dermatitis
5 eccematosas y las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; las fito y las
fotodermatitis; la dermatitis seborreica, la dermatitis herpetiforme, el liquen plano, el
liquen escleroso y atrófico, el pioderma gangrenoso, el sarcoide de piel, el lupus discoide
eritematoso, el pénfigo, el penfigoide, la epidermólisis bullosa, la urticaria, el angioedema,
la vasculitis, los eritemas tóxicos, las eosinofilias cutáneas, la alopecia areata, la calvicie de
10 patrón masculino, el síndrome de Sweet, el síndrome de Weber-Christian, el eritema
multiforme; la celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; la paniculitis; los linfomas
cutáneos, el cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; los trastornos
inducidos por fármacos, inclusive las erupciones a fármacos fijos;
5. los ojos: la blefaritis; la conjuntivitis, inclusive la conjuntivitis alérgica perenne y la
15 vernal; la iritis; la uveítis anterior y posterior; la coroiditis; los trastornos autoinmunitarios,
degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; la oftalmitis inclusive la oftalmitis
simpática; la sarcoidosis; inclusive la viral, la fúngica y la bacteriana;
6. el tracto gastrointestinal: la glositis, la gingivitis, la periodontitis; la esofagitis,
inclusive el reflujo; la gastroenteritis eosinofílica, la mastocitosis, la enfermedad de Crohn,
20 la colitis inclusive la colitis ulcerativa, la proctitis, la pruritis ani; la enfermedad celiaca, el
síndrome del intestino irritable y las alergias relacionadas con los alimentos que pueden
tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo, la migraña, la rinitis o el eczema);
7. abdominal: la hepatitis, inclusive la autoinmune, la alcohólica y la viral; la fibrosis
y la cirrosis del hígado; la colecistitis; la pancreatitis, aguda y crónica;
- 25 8. genitourinaria: la nefritis inclusive la intersticial y la glomerulonefritis; el síndrome
nefrótico; la cistitis inclusive la cistitis aguda y la crónica (intersticial) y la úlcera de
Hunner; la uretritis aguda y crónica, la prostatitis, la epididitis, la ooforitis y la salpingitis;
la vulvovaginitis; la enfermedad de Peyronie; la disfunción eréctil (masculina y femenina);
9. el rechazo de aloinjertos: aguda y crónica después de, por ejemplo, un trasplante de
30 riñón, corazón, hígado, pulmón, médula, piel o córnea o después de una transfusión de
sangre; o la enfermedad crónica de injerto contra huésped;
10. SNC: mal de Alzheimer y otras demencias inclusive la enfermedad de Creutzfeldt-
Jakob y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de variante nueva; la amiloidosis; la esclerosis
múltiple y otros síndrome desmielinizantes; la aterosclerosis cerebral y la vasculitis; la
35 arteritis temporal; la miastenia grave, el dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o
persistente, de origen central o periférico) inclusive el dolor visceral, la cefalea, la migraña,

la neuralgia del trigémino, el dolor facial atípico, el dolor de los huesos y las articulaciones, el dolor como consecuencia del cáncer y la invasión tumoral; los síndromes del dolor neuropático, inclusive las neuropatías asociadas con VIH, postherpéticas y diabéticas; la neurosarcoidosis; las complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

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

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

13. cardiovascular: la aterosclerosis que afecta la circulación coronaria y periférica; la pericarditis; la miocarditis, las cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes, inclusive el sarcoide al miocardio; las lesiones por reperfusión isquémica; la endocarditis, la valvulitis y la aortitis, inclusive la aortitis infecciosa (por ejemplo, la sífilítica); la vasculitis; los trastornos de las venas proximal y periférica, inclusive la flebitis y la trombosis, inclusive la trombosis venosa profunda y las complicaciones de las venas varicosas;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En función del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre 0,05 y 99 %p (por ciento en peso), más preferentemente entre 0,05 y

80 %p, aun más preferentemente entre 0,10 y 70 %p, y aun más preferentemente entre 0,10 y 50 %p, de ingrediente activo; estos porcentajes en peso se basan en la composición total.

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

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

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

Las formulaciones de polvo seco y aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención pueden administrarse mediante inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto se presenta deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferentemente un diámetro medio de masa inferior a 10 μm , y puede suspenderse en una mezcla de propelentes con ayuda de un dispersante, como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o sal de este, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquilsacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

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

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

En particular, pueden utilizarse los compuestos de la presente invención y sus sales en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como (sin limitación) la artritis reumatoide, la osteoartritis, el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la psoriasis y la enfermedad inflamatoria de los intestinos; los compuestos de la invención pueden combinarse con los siguientes agentes: agentes antiinflamatorios no esteroideos (en adelante AINE), inclusive los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 aplicados tópicamente o sistémicamente (como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno y ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona,

pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); inhibidores de la ciclooxigenasa donadores de óxido nítrico (CINOD); glucocorticosteroides (administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares, como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales, como glucosamina.

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

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

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una citoquina o un agonista o antagonista de la función de las citoquinas (inclusive los agentes que actúan sobre las vías de señalización de las citoquinas, como los moduladores del sistema SOCS), inclusive los interferones alfa, beta y gama; el factor de crecimiento similar a insulina de tipo I (IGF-1); las interleuquinas (IL) inclusive la IL1 a la 17, y los antagonistas o inhibidores de la interleuquina, como la anakinra; los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab; adalimumab, y CDP-870) y los antagonistas del receptor TNF, inclusive las moléculas de inmunoglobulina (como etanercept) y los agentes de bajo peso molecular como la pentoxifilina.

Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R) o linfocitos T (CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un modulador de la función del receptor de quimioquina, como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-

C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

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

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

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

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

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

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

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

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, 10 fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cromona, como 15 cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un glucocorticoide, como flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, 20 propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

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

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una inmunoglobulina 25 (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, como talidomida o un derivado de este, un retinoide, 30 ditanol o calcipotriol.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y 35 agentes inmunomoduladores como las tiopurinas, y los corticosteroides como la budesonida.

62

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

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

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

25 La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, como un analgésico que actúa a nivel central o periférico (por ejemplo, un opioide o un derivado de este), la carbamazepina, la fenitoína, el valproato de sodio, la amitriptilina u otros agentes antidepresivos, el paracetamol, o un agente
30 antiinflamatorio no esteroideo.

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

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

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

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

- un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroideos (receptor de GR);
- un inhibidor de PDE4, inclusive un inhibidor de la isoforma PDE4D;

- un modulador de la función del receptor de quimioquina (como un antagonista del receptor CCR1);
- un esteroide (como budesonida); y
- un inhibidor de la función de la quinasa p38.

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

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de estos, según se lo utiliza en oncología médica, como un agente alquilante (por ejemplo, cis-platino, 10 carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfano o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina- 15 C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina como etoposida, teniposida, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citostático como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, 20 raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol o 25 exemestano) o un inhibidor de 5 α -reductasa como finasterida;

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

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del 30 factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4- 35 amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-

morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

- (v) un agente antiangiogénico, como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja a través de otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente vascular dañino, como la combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente utilizado en la terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas enumeradas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente utilizado en un abordaje de terapia génica, por ejemplo abordajes para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida por genes) como los que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y abordajes para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; o
- (ix) un agente utilizado en un abordaje inmunoterapéutico, por ejemplo abordajes ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citoquinas como la interleuquina 2, la interleuquina 4 o el factor de estimulación de la colonia macrófago/granulocito, los abordajes para disminuir la anergia T celular, los abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, los abordajes que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y abordajes que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

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

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

Métodos generales

A menos que se establezca lo contrario, los materiales de partida están disponibles a nivel comercial. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio y se utilizaron como se recibieron. Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 17 a 28°C y, cuando corresponde, bajo una atmósfera de gas inerte como nitrógeno. Por calentamiento por "microondas" se entenderá el calentamiento a temperatura constante, utilizando irradiación de microondas de potencia variable en un reactor de microondas CEM Discover®. Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo con un sistema Büchi Peteric® o un sistema ThalesNano H-Cube®, según se detalla. La concentración de todas las soluciones se llevó a cabo mediante evaporación bajo presión reducida (*in vacuo*), por ejemplo utilizando un evaporador rotatorio Büchi Rotavapor®.

Se llevó a cabo la cromatografía en capa fina (TLC) utilizando placas con soporte de aluminio o vidrio recubiertas con sílice (tamaño de partícula <63 µm; porosidad 60 Å; área superficial ~500 m²/g), con un indicador fluorescente (UV₂₅₄). Después de la elución, se visualizaron las placas por irradiación de UV₂₅₄ o desarrollo con un indicador adecuado, como yodo (preabsorbido en sílice), una solución acuosa de permanganato de potasio, o una solución acuosa de nitrato amónico de cerio (IV). Se pueden encontrar ejemplos de preparaciones indicadoras en 'Experimental Organic Chemistry: Preparative and Microscale' 2.^a Ed. (Harwood, L., Moody, C. y Percy, J.), WileyBlackwell, 1998.

Se llevó a cabo la HPLC analítica con una columna C8 Waters XBridgeTM 3,5 µm eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, ácido fórmico acuoso al 0,1%, acetato de amonio acuoso al 0,1% o amoníaco acuoso al 0,1%; una columna C18 Waters XBridgeTM de 3,5 µm con un gradiente de acetonitrilo en amoníaco acuoso al 0,1%; una columna C18 Waters SymmetryTM 3,5 µm con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%; una columna C8 Waters SunfireTM 3,5 µm con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%; o una columna C18 Phenomenex GeminiTM 3 µm con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%. Se midió el espectro UV de los picos eluidos con un arreglo de diodos en un sistema Agilent 1100® o equivalente.

La cromatografía líquida a presión media (MPLC) en sílice (tamaño de partícula <63 µm; porosidad 60 Å; área superficial ~500 m²/g) se llevó a cabo con columnas Biotage FLASHTM preempaquetadas o equivalentes, por ejemplo, columnas de sílice Thomson SINGLE StEPTM, Biotage IsoluteTM, Teledyne Isco RediSepTM, o Silicycle UltraPure a las velocidades de flujo de disolvente recomendadas y cargas de muestras. Se determinó la pureza de las fracciones mediante TLC o HPLC analítica.

La HPLC preparativa se llevó a cabo con gradiente de acetonitrilo o metanol en TFA acuoso al 0,1% u 0,2%, ácido fórmico acuoso o una solución de amoníaco acuoso, con una columna C18 Phenomenex GeminiTM NX (30 x 100 mm, 5 μ m) , una columna C8 Waters SunfireTM Prep (30 x 100 mm, 10 μ m) , una columna C18 Waters SunfireTM Prep (30 x 100 mm, 5 μ m) o una columna C8 Waters XBridgeTM (30 x 100 mm, 5 μ m) como fase estacionaria a una velocidad de flujo de 30 a 35 mL/min, según se describe. Se recogieron las fracciones después de la detección mediante espectroscopía de UV a una longitud de onda como 220 o 254 nm. Se determinó la pureza de las fracciones mediante TLC o HPLC analítica.

Los espectros de ¹H NMR se registraron en un instrumento Bruker Avance 600 (600 MHz), un Bruker DRX 500 (500 MHz) o un Varian UnityInova 500 MHz, 400 MHz o 300 MHz. Se utilizaron los picos centrales de cloroformo-*d* (CDCl₃; δ_H 7,27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*₆ (d₆-DMSO; δ_H 2,50 ppm) o metanol-*d*₄ (CD₃OD; δ_H 3,31 ppm), o un estándar interno de tetrametilsilano (TMS; δ_H 0,00 ppm) como referencias. Los espectros de masas se registraron en un Agilent MSD (+ve y -ve APCI y/o electrospray (por ejemplo, en multimodo)) seguido de HPLC analítica.

Todos los otros procesos se llevaron a cabo con técnicas de laboratorio estándar, por ejemplo, como se detalla en 'Experimental Organic Chemistry: Preparative and Microscale' 2.^a Ed. (Harwood, L., Moody, C. y Percy, J.), WileyBlackwell, 1998.

Las abreviaturas o términos utilizados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

g	gramos
h	hora(s)
min	minuto(s)
mL	mililitros
AIBN	azobisisobutironitrilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	clorhidrógeno/ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
Base de Hunig	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
IPA	isopropanol
MeOH	metanol

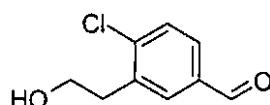
MTBE	éter <i>terc</i> -butil metílico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
5 RT	temperatura ambiente
T3P	anhídrido del ácido 2-propanofosfónico
TBAF	fluoro de tetrabutylamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
10 Tosic-65	polímero macroporoso unido a la resina de intercambio de iones suministrado por Biotage AB.
Triton-B	hidróxido de benciltrimetilamonio

Preparación de intermediarios sintéticos

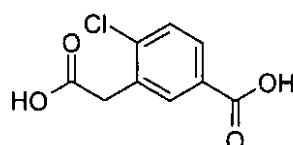
15 A) Preparación de porciones aromáticas de unión:

Intermediario aromático 1

4-Cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído



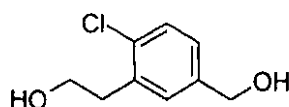
a) Ácido 3-(carboximetil)-4-clorobenzoico



20 Se agregó hidróxido de potasio (1,55 g) en agua (15 mL) a una suspensión de ácido 4-cloro-3-(cianometil)benzoico [WO 2006040568] (2,07 g) en etanol (15 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y se dejó enfriar. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el etanol, se diluyó con agua y se lavó dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se eliminaron, mientras la fase acuosa se acidificó hasta un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro. Rendimiento 2,06 g.

30 m/z 214 (M⁺) (EI).

b) 2-(2-Cloro-5-(hidroximetil)fenil)etanol



Una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 12,0 mL) se agregó en porciones durante 3 minutos. Se formó una suspensión de ácido 3-(carboximetil)-4-clorobenzoico [Intermediario aromático 1, etapa a] (2,06 g) en THF seco (30 mL) a temperatura ambiente. La suspensión densa efervescente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla fría se inactivó mediante la adición en porciones de metanol (10 mL) durante 2 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró en sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con un 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco.

10 Rendimiento 0,983 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,89 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

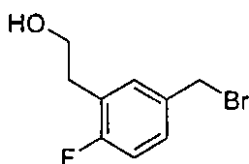
c) 4-Cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído

15 Se agregó dióxido de manganeso (IV) (1,00 g) a una solución de 2-(2-cloro-5-(hidroximetil)fenil)etanol [Intermediario aromático 1, etapa b] (0,205 g) en DCM (10 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtrado se lavó bien con DCM. El filtrado y los lavados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro. Rendimiento 0,159 g.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 2,0$, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,0, 8,2$, 1H), 7,53 (t, $J = 6,7$, 1H), 3,94 (dd, $J = 6,4, 11,6$, 2H), 3,10 (t, $J = 6,6$, 2H), 1,46 (t, $J = 5,2$, 1H).

25 **Intermediario aromático 2**

2-(5-(Bromometil)-2-fluorofenil)etanol



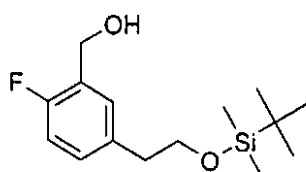
Se agregó peróxido de dibenzoílo (1 g) a una solución de NBS (10,6 g) y ácido 2-(2-fluoro-5-metilfenil) acético (10 g) en DCM (250 mL) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 12 h. El solvente se evaporó y el sólido blanco se repartió entre acetato de etilo (250 mL) y solución de 10% de cloruro de sodio (500 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de 10% de cloruro de sodio (500 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El sólido blanco obtenido se disolvió

nuevamente en tetrahidrofurán (150 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 89 mL) se agregó con cuidado a la mezcla, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se desactivó cuidadosamente con metanol. Cuando cesó la actividad de burbujas el solvente se evaporó y el residuo se trituró con una mezcla 4:1 de isohexano:éter. La purificación se realizó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con gradiente 9:1 a 4:1 de acetato de etilo:isohexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente. Rendimiento 6,5 g.

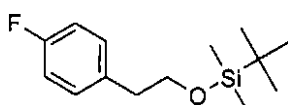
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Intermediario aromático 3

(5-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil)-2-fluorofenil)metanol



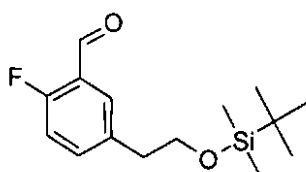
a) *Terc*-butil(4-fluorofeneto)dimetilsilano



Se agregó en porciones cloruro de *tert*-Butildimetilsililo (9,03 g) a una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)etanol (7 g) e imidazol (4,08 g) en DMF (100 mL) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó, se filtró y el solvente se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida eluyendo con 2% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 11,60 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18-7,13 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 3,77 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

b) 5-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil)-2-fluorobenzaldehído



A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (10,77 g) en THF (200 mL) a 0°C se agregó durante 25 minutos butillitio (1,6M en hexanos, 48 mL). La mezcla se enfrió a -78°C y se agregó por goteo una solución de *tert*-Butil(4-fluorofenetoxy)dimetilsilano [Intermediario aromático 3, etapa a] (9,7 g) en THF (50 mL) durante 25 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 90 minutos. Se agregó por goteo DMF (9,3 mL) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se vertió en HCl acuoso enfriado con hielo (0,5M, 500 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó, se filtró y el solvente se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 10,00 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 3,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

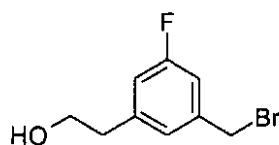
c) (5-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)-2-fluorofenil)metanol

Se agregó en porciones borohidruro de sodio (1,33 g) durante 30 minutos a una solución a 0°C de 5-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)-2-fluorobenzaldehído [Intermediario aromático 3, etapa b] (9,9 g) en etanol (120 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de reducirse a la mitad de su volumen inicial mediante concentración bajo presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el solvente se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando 12% de acetato de etilo en isohexano como solvente. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 7,30 g.

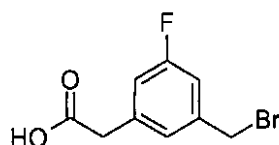
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,23 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,73 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 0,87 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

Intermediario aromático 4

2-(3-(Bromometil)-5-fluorofenil)etanol



a) Ácido 2-(3-(bromometil)-5-fluorofenil) acético



Se agregó peróxido de dibenzoílo (0,5 g) a una mezcla agitada de ácido 2-(3-fluoro-5-metilfenil)acético (5,95 g) y NBS (6,93 g) en diclorometano (120 mL). La mezcla

resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un 1% de ácido acético y un 17% de acetato de etilo en isohexano como solvente. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 6,50 g.

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,61 (s, 2H). No se observó un protón intercambiable.

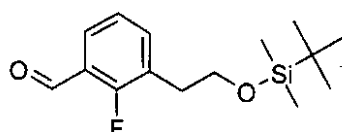
b) 2-(3-(Bromometil)-5-fluorofenil)etanol

Se agregó por goteo complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 26,3 mL) durante 10 minutos a una solución ácida de 2-(3-(bromometil)-5-fluorofenil)acético [Intermediario aromático 4, etapa a] (6,5 g) en THF (120 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición por goteo de metanol y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un 30% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 4,70 g.

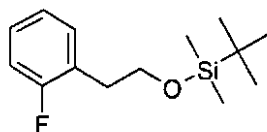
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,43 (s, 1H).

Intermediario aromático 5

3-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil)-2-fluorobenzaldehído



a) *Terc*-butil(2-fluorofeneto)dimetilsilano



Una solución de 2-(2-fluorofenil)etanol (5,5 g) e imidazol (8,0 g) en DMF (50 mL) se enfrió en hielo-agua y se trató con *tert*-butildimetilclorosilano (6,52 g). Se retiró de baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución se vertió en agua y se extrajo tres veces con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 9,9 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 - 7,14 (m, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 3,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

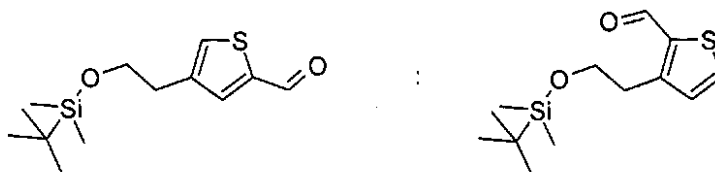
b) 3-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)-2-fluorobenzaldehído

Una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (11,0 g) en THF anhidro (200 mL) se enfrió a -78° y se trató con butillitio (37,5 mL), la adición se realizó con una jeringa durante 5 minutos. La solución se agitó a -78° durante 15 minutos y se trató con una solución de *tert*-Butil(2-fluorofenetoxy)dimetilsilano [Intermediario aromático 5, etapa a] (9,9 g) en THF (25 mL), que se agregó por goteo durante 15 minutos. La solución que se agitó a -78° durante 2 horas, se trató con una solución de DMF (9,0 mL) en THF (25 mL), que se agregó por goteo durante 10 minutos. La solución se agitó a -78° durante 1 hora, el baño de enfriamiento se eliminó y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso (0,5M) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 10,1 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,55 (td, $J = 7,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermediario aromático 6

Mezcla de 4-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)tiofeno-2-carbaldehído con 3-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)tiofeno-2-carbaldehído



Se agregó por goteo butillitio (36,1 mL) a una solución agitada de *tert*-Butildimetil(2-(tiofen-3-il)etoxy)silano [J. Med. Chem. 2000, **43**(8), 1508] (10,0 g) en THF (200 mL) enfriado a -78°C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1h y se enfrió a -78°C. Se agregó por goteo DMF (31,9 mL) durante 5 min y después de 10 min adicionales el baño de enfriamiento se eliminó. Después de 1h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano, 1:20, proporcionó una mezcla 5:1 de 4-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)tiofeno-2-carbaldehído y 3-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)tiofeno-2-carbaldehído mediante ^1H NMR como un aceite. Rendimiento 8,1 g.

24

4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 2,91 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

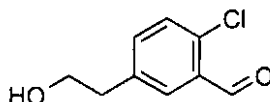
3-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído:

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,08 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,22 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

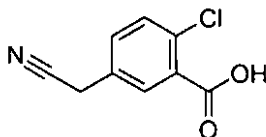
Intermediario aromático 7

2-Cloro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído

10



a) Ácido 2-cloro-5-(cianometil)benzoico



15

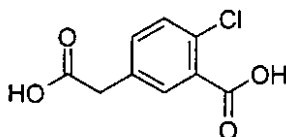
Una solución de ácido 5-(bromometil)-2-clorobenzoico [WO 2001044170] (1,75 g) en DMF (20 mL) se trató con una solución de cianuro de potasio (0,91 g) en agua (7 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se eliminaron, mientras la fase acuosa se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (5 mL), para ventilar el HCN que se hubiera liberado por contacto con una solución blanqueadora mediante una corriente de nitrógeno. Después de que se agitó durante 20 minutos, la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto bruto del subtítulo como un sólido marrón. Rendimiento 1,25 g.

20

m/z 195 M^+ (EI).

25

b) Ácido 5-(carboximetil)-2-clorobenzoico



30

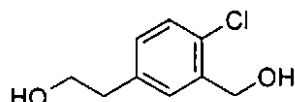
Se agregó hidróxido de potasio (0,969 g) en agua (10 mL) a una solución de ácido 2-cloro-5-(cianometil)benzoico [Intermediario aromático 7, etapa a] (1,25 g) en etanol (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,25 horas, después se dejó enfriar. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol y se diluyó con agua y se lavó dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se eliminaron, mientras la fase acuosa se

75

acidificó hasta un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma marrón. Rendimiento 1,38 g.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 12,93 (br s, 2H), 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H).

c) 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)etanol



- Una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 6,50 mL) se agregó en porciones durante 5 minutos a una solución de ácido 5-(carboximetil)-2-clorobenzoico [Intermediario aromático 7, etapa b] (1,37 g) en THF seco (20 mL) a temperatura ambiente. La solución efervescente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla fría se inactivó mediante la adición en porciones de metanol (5 mL) durante 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con un 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 0,933 g.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

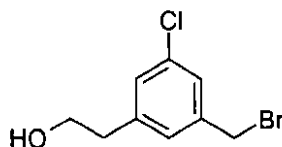
d) 2-Cloro-5-(2-hidroxietil)benzaldehído

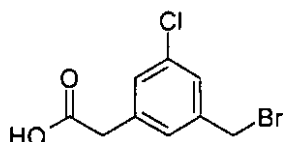
- Se agregó dióxido de manganeso (IV) (1,00 g) a una solución de 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)etanol [Intermediario aromático 7, etapa c] (0,200 g) en DCM (5 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite, el residuo se lavó bien con DCM. El filtrado y los lavados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 0,197 g.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,47 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,89 (br t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42 (br s, 1H).

30 **Intermediario aromático 8**

2-(3-(Bromometil)-5-clorofenil)etanol

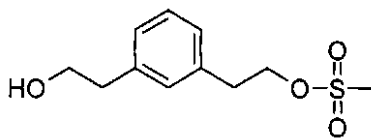


a) Ácido 2-(3-(bromometil)-5-clorofenil)acético

Se agregó peróxido de benzoílo (0,112 g) a una suspensión de ácido 2-(3-cloro-5-metilfenil)acético [WO 9746577] (0,752 g) y N-bromosuccinimida (0,801 g) en DCM (15 mL) y la mezcla resultante se calentó a 50°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el diclorometano y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL). La solución se calentó a 85°C bajo nitrógeno durante 4 horas y se enfrió. La solución se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con 1:20:79 de ácido acético:acetato de etilo:isohexano para proporcionar el compuesto bruto del subtítulo como un sólido amarillo claro. Rendimiento 0,735 g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,64 (s, 2H). No se observó un protón intercambiable.

b) 2-(3-(Bromometil)-5-clorofenil)etanol

Una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 2,8 mL) se agregó en porciones durante 5 minutos a una solución de ácido 2-(3-(bromometil)-5-clorofenil)acético [Intermediario aromático 8, etapa a] (0,73 g) en THF seco (10 mL) a temperatura ambiente. La solución efervescente resultante se agitó durante 1 hora, se enfrió en hielo-agua y se inactivó mediante la adición en porciones de metanol (3 mL) durante 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante unos 20 minutos adicionales y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con 25% de acetato de etilo en isohexano para proporcionar el compuesto bruto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0,46 g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Intermediario aromático 9**Metanosulfonato de 3-(2-hidroxietil)fenetilo**

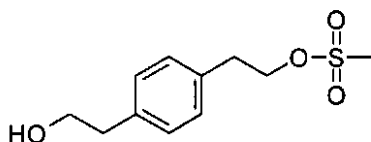
Se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (0,67 mL) en DCM (2 mL) a una solución agitada a 0°C de 2,2'-(1,3-fenileno)dietanol (1,30 g) y trietilamina (1,36 mL) en DCM (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron, se

filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando 3% de metanol en diclorometano como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 0,52 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 4,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Intermediario aromático 10

Metanosulfonato de 4-(2-Hidroxietil)fenetilo

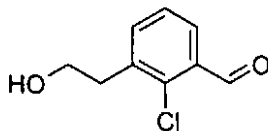


Se preparó mediante el método del Intermediario aromático 9, utilizando 2,2'-(1,4-fenileno)dietanol (1,30 g) en lugar de 2,2'-(1,3-fenileno)dietanol. Rendimiento 0,56 g.

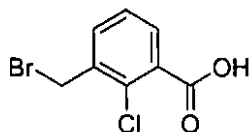
¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,21 - 7,14 (m, 4H), 4,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Intermediario aromático 11

2-Cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído

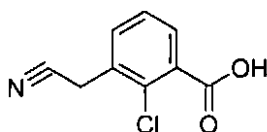


a) Ácido 3-(bromometil)-2-clorobenzoico



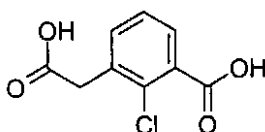
Se agregó peróxido de benzoilo (1,33 g) a una suspensión de ácido 2-cloro-3-metilbenzoico (25 g) y N-bromosuccinimida (28,7 g) en clorobenceno (250 mL) y la mezcla resultante se calentó hasta 85°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con 10% de salmuera acuosa (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El sólido beige se recrystalizó de acetato de etilo (~75 mL)/isohexano (~250 mL) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 25,3 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H). No se observó un protón intercambiable.

b) Ácido 2-cloro-3-(cianometil) benzoico

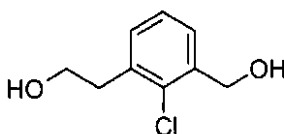
Una solución de ácido 3-(bromometil)-2-clorobenzoico [Intermediario aromático 11, etapa
5 a] (13,2 g) en DMF (150 mL) se trató con una solución de cianuro de potasio (7,23 g) en
agua (50 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La
mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico
concentrado (25 mL), para ventilar el HCN que se hubiera liberado por contacto con una
solución blanqueadora mediante una corriente de nitrógeno. Después de agitarse durante 2
10 horas, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las fases orgánicas
combinadas se lavaron con agua (3 x 250 mL) y salmuera (250 mL), se secaron sobre
sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del
subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 10,3 g.

¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 13,54 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz,
15 1H), 4,16 (s, 2H).

c) Ácido 3-(carboximetil)-2-clorobenzoico

Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (60 mL) a hielo-agua fría (75 mL) y la
solución resultante se agregó a ácido 2-cloro-3-(cianometil)benzoico [Intermediario
20 aromático 11, etapa b] (14 g). La suspensión resultante se calentó a reflujo (165°C) durante
30 min durante los que se disolvió el material de partida y se observó un precipitado
nuevo. La reacción se dejó enfriar y se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato
de etilo (3 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 mL) y
salmuera (250 mL). Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar el
25 compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 13,7 g.

¹H NMR (400MHz, D₆-DMSO) δ 7,62 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz,
1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

d) 2-(2-Cloro-3-(hidroximetil)fenil)etanol

Una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 220 mL) se agregó en porciones durante 5 minutos a una suspensión de ácido 3-(carboximetil)-2-clorobenzoico [Intermediario aromático 11, etapa c] (18,9 g) en THF seco (800 mL) a temperatura ambiente. La suspensión efervescente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se calentó a reflujo durante 60 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó mediante la adición en porciones de metanol (100 mL) durante 15 minutos y se agitó hasta que cesó la evolución de burbujas. Se agregó HCl acuoso concentrado (25 mL), la mezcla se agitó durante 30 min y se concentró bajo presión reducida. El residuo gomoso se repartió entre acetato de etilo (500 mL) y HCl acuoso (2M, 200 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 17,8 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,40 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 5,34 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

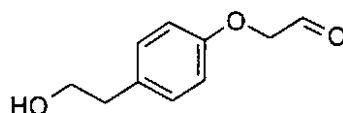
e) 2-Cloro-3-(2-hidroxietyl)benzaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (IV) (43,1 g) a una suspensión de 2-(2-cloro-3-(hidroximetil)fenil)etanol [Intermediario aromático 11, etapa d] (18,5 g) en cloroformo (500 mL) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtrado se lavó con DCM (3 x 300 mL). Los lavados combinados y el filtrado se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida eluyendo con gradiente de 3:1 a 1:1 isohexano:acetato de etilo. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 12,00 g.

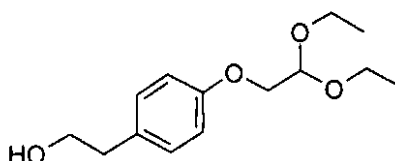
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1H), 10,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Intermediario aromático 12

2-(4-(2-Hidroxietyl)fenoxi)acetaldehído



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



Se agregó carbonato de cesio (28,3 g) a una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (10 g) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,8 mL) en DMF (150 mL). La suspensión resultante se calentó a 90°C durante 16 h. La reacción se vertió en agua (500 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (200 mL). Se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con isohexano a gradiente 1:1 de acetato de etilo:isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 10 g.

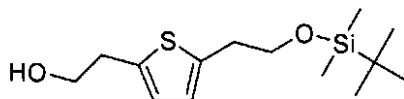
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,83 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,87-3,70 (m, 4H), 3,70-3,56 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

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

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5 mL) a una solución de 2-(4-(2,2-dietoxietoxi)fenil)etanol [Intermediario aromático 12, etapa a] (0,76 g) en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). Se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo, que se utilizó directamente. Rendimiento 0,35 g.

Intermediario aromático 13

2-(5-(2-(*terc*-Butildimetilsililo)etil)tiofen-2-il)etanol



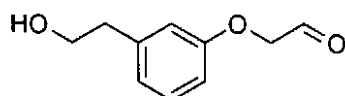
Se agregó en porciones cloruro de *terc*-Butildimetilsililo (6,63 g) a una solución de imidazol (2,99 g) y ácido 2-(5-(2-hidroxietil)tiofen-2-il) acético [WO 2008096129] (3,9 g) en DMF (50 mL) durante 20 minutos. La solución resultante se agitó durante 1 h. Se agregó THF (50 mL) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó una solución de carbonato de potasio (4,05 g) en agua (50 mL) y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en THF (80 mL) y se agregó por goteo complejo tetrahydrofurán borano (solución 1M en THF, 62,8 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h y se desactivó mediante la adición por goteo de metanol (30 mL). Los

solventes se evaporaron al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 83:17 isohexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un líquido amarillo. Rendimiento 4,6 g.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,69-6,63 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 4H), 3,05-2,91 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,03 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Intermediario aromático 14

2-(3-(2-Hidroxietil)fenoxi)acetaldehído

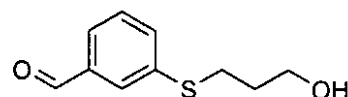


Se preparó mediante el método del Intermediario aromático 12 utilizando 3-(2-hidroxietil)fenol en lugar de 4-(2-hidroxietil)fenol.

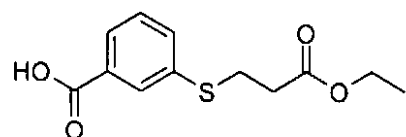
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 6,92 - 6,66 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Intermediario aromático 15

3-(3-Hidroxipropiltio)benzaldehído



a) Ácido 3-(3-etoxi-3-oxopropiltio) benzoico

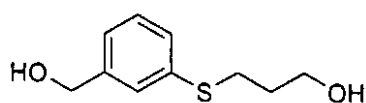


Una solución de ácido 3-mercaptopbenzoico (3,4 g) en DMF (50 mL) se trató con carbonato de potasio (3,18 g) y se agitó durante 5 minutos. Se agregó por goteo una solución de 3-bromopropionato de etilo (2,8 mL) en DMF (10 mL) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 5,3 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 7,84 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 7,7, 2,1, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

b) 3-(3-(Hidroximetil)feniltio)propan-1-ol

28



Una solución de hidruro de litio y aluminio (2M en THF, 2,2 mL) se agregó en porciones durante 5 minutos a una solución de ácido 3-(3-etoxi-3-oxopropiltio) benzoico [Intermediario aromático 15, etapa a] (1,0 g) en THF (20 mL), previamente enfriada en hielo-agua. Después de la mitad de la adición la mezcla formó un precipitado espeso y se diluyó con más THF (15 mL) para mantener la agitación. La mezcla se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió en hielo-agua y se trató con más hidruro de litio y aluminio (2M en THF, 2,2 mL). La mezcla se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución opaca se enfrió en hielo agua y se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol (5 mL), que se agregó en porciones durante 30 minutos. Después de la mitad de la adición, la mezcla se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se vertió en HCl acuoso (2M) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo claro.

Rendimiento 0,55 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 - 7,35 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,77 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,90 (ddd, $J = 13,1, 7,1, 6,1$ Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

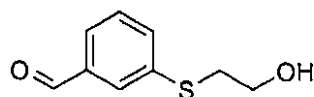
c) 3-(3-Hidroxipropiltio)benzaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (1,76 g) a una solución de 3-(3-(hidroximetil)feniltio)propan-1-ol [Intermediario aromático 15, etapa b] (0,40 g) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La suspensión se filtró sobre Celite, el residuo se lavó bien con DCM. El filtrado y los lavados combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla. Rendimiento 0,33 g.

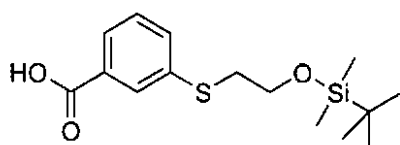
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,66 (dt, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,58 (ddt, $J = 0,1, 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,80 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,48 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H).

Intermediario aromático 16

3-(2-Hidroxietiltio)benzaldehído



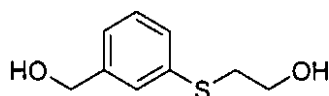
a) Ácido 3-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etiltio) benzoico



Se agregó por goteo (2-bromoetoxi)(*tert*-Butil)dimetilsilano (1,48 mL) a una suspensión de ácido 3-mercaptobenzoico (1,07 g) y carbonato de potasio (1,91 g) en DMF (15 mL). La suspensión resultante se agitó durante 2 h. La reacción se acidificó cuidadosamente
 5 mediante la adición por goteo de HCl acuoso (2M, 10 mL) y se vertió en agua (100 mL). El acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 2,8 g.

10 ¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 7,89 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

b) 2-(3-(Hidroximetil)feniltio)etanol



15 Se agregó por goteo complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 17,3 mL) a una solución enfriada en hielo de ácido 3-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etiltio)benzoico [Intermediario aromático 16, etapa a] (2,16 g) en THF (50 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó por goteo solución acuosa de HCl (2M, 50 mL). La mezcla
 20 resultante se agitó durante la noche. La reacción se concentró a su volumen original y el acuoso resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con gradiente de 4:1 isohexano:acetato de etilo a 100% de acetato de etilo. Las fracciones que
 25 contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,77 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 5,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

30 **c) 3-(2-Hidroxietiltio)benzaldehído**

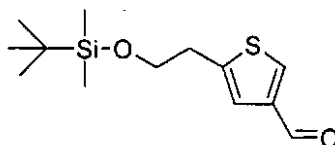
Se agregó dióxido de manganeso (1,36 g) a una solución de 2-(3-(hidroximetil)feniltio)etanol [Intermediario aromático 16, etapa b] (0,29 g) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se filtró a través de

Celite. La almohadilla de filtrado se lavó con DCM (3 x 20 mL). El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento 0,2 g.

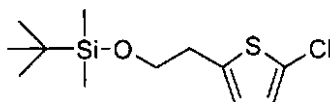
^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 9,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,13 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

Intermediario aromático 17

5-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-3-carbaldehído



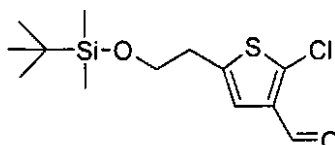
a) *Terc*-butil(2-(5-clorotiofen-2-il)etoxi)dimetilsilano



Se agregó en porciones NCS (0,826 g) a una solución de *tert*-Butildimetil(2-(tiofen-2-il)etoxi)silano [WO 2008096129] (1,5 g) en cloroformo (50 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 1,00 g.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,87 (2, J = 3,1 Hz, 9H), 0,01 (s, 6H).

b) 5-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-clorotiofeno-3-carbaldehído



Se agregó por goteo *tert*-butil(2-(5-clorotiofen-2-il)etoxi)dimetilsilano [Intermediario aromático 17, etapa a] (0,8 g) durante 5 min a una solución agitada de butillitio (2,5M en hexanos, 1,73 mL) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,73 mL) en THF (25 mL) a -78°C . La mezcla resultante se agitó durante 2 h y se agregó DMF (0,67 mL). La mezcla se agitó durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en HCl acuoso (0,5M, 200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con gradiente de isohexano a un 5% de éter en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron

para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,80 g.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,79 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

5 **c) 5-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-3-carbaldehído**

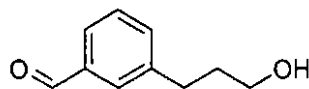
Una suspensión de paladio sobre carbono (10%, 0,28 g) en agua (0,5 mL) se agregó con cuidado a una solución de 5-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-2-clorotiofeno-3-carbaldehído [Intermediario aromático 17, etapa b] (0,80 g) y trietilamina (0,91 mL) en etanol (50 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche bajo una presión de hidrógeno de 4 bar. La mezcla se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtrado se lavó con etanol (10 mL). El filtrado y los lavados combinados se evaporaron y se hicieron azeótropos con tolueno (20 mL) para proporcionar un aceite amarillo. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), se agregó dióxido de manganeso (2,28 g) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtrado se lavó con DCM (50 mL). El filtrado y los lavados combinados se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Rendimiento 0,60 g.

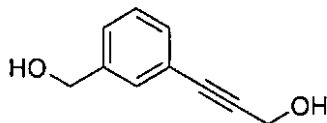
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 3,80 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,01 (s, 6H). Un protón oculto por un pico de CDCl_3 .

20 **Intermediario aromático 18**

3-(3-Hidroxipropil)benzaldehído



25 **a) 3-(3-(Hidroximetil)fenil)prop-2-in-1-ol**



Se agregaron yoduro de cobre (I) (0,037 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,075 g) a una solución de (3-yodofenil)metanol (2,27 g), *terc*-butildimetil(prop-2-iniloxi)silano (1,1 g) y trietilamina (2,7 mL) en NMP (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con un 10% de salmuera, un 30% de salmuera y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se

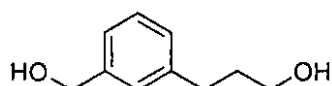
eliminó el solvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 10, 15 y 20% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones adecuadas se evaporaron a sequedad para proporcionar una mezcla de producto y material de partida. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge™,

Gradiente: 65-99% de acetonitrilo en 0,2% de TFA acuoso) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo claro. Rendimiento 0,44 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,28 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,49 (s, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

Nota: El grupo protector sililo se escindió durante el proceso de purificación HPLC.

b) 3-(3-(Hidroximetil)fenil)propan-1-ol



Una solución de 3-(3-(hidroximetil)fenil)prop-2-in-1-ol [Intermediario aromático 18, etapa a] (0,44 g) en etanol (20 mL) se hidrogenó utilizando un reactor de hidrogenación H-Cube™ (ThalesNano Nanotechnology Inc) con catalizador 10% Pd/C a 50°C y 40 bar. La solución se pasó a través de H-Cube tres veces y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,40 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,12 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 3,68 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

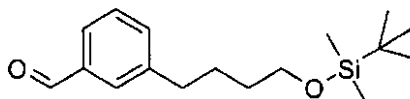
c) 3-(3-Hidroxipropil)benzaldehído

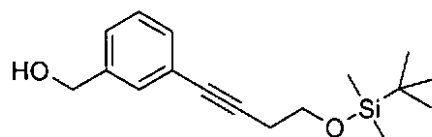
Se agregó dióxido de manganeso (2,07 g) a una solución de 3-(3-(hidroximetil)fenil)propan-1-ol [Intermediario aromático 18, etapa b] (0,40 g) en diclorometano (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 40%, 50% y 60% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento 0,21 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 2,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H).

Intermediario aromático 19

3-(4-(*terc*-Butildimetilsililo)Butil)benzaldehído



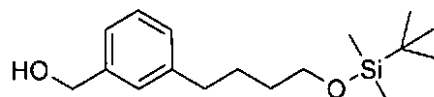
a) (3-(4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)but-1-inil)fenil)metanol

Se preparó mediante el método del Intermediario aromático 18, etapa utilizando *tert*-butildimetil(but-3-iniloxi)silano (0,92 g) en lugar de *tert*-butildimetil(prop-2-iniloxi)silano.

5 Las condiciones de la HPLC preparativa se cambiaron a XBridge™, Gradiente: 75-99% de metanol en 0,2% de amoníaco acuoso para evitar la escisión del grupo protector sililo.

Rendimiento 0,79 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 4,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

b) (3-(4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)Butil)fenil)metanol

Se preparó mediante el método del Intermediario aromático 18, etapa b utilizando (3-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-1-inil)fenil)metanol [Intermediario aromático 19, etapa a]

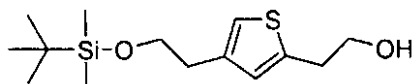
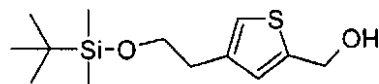
15 (0,79 g) en lugar de 3-(3-(hidroximetil)fenil)prop-2-in-1-ol. Rendimiento 0,72 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 - 7,10 (m, 4H), 4,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,72 - 1,51 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

c) 3-(4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)butil)benzaldehído

Se preparó mediante el método del Intermediario aromático 18, etapa c utilizando (3-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)butil)fenil)metanol [Intermediario aromático 19, etapa b] (0,72 g) en lugar de 3-(3-(hidroximetil)fenil)propan-1-ol. Rendimiento 0,64 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

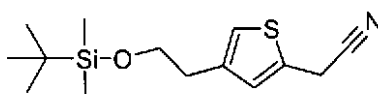
25 Intermediario aromático 202-(4-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)etanola) (4-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metanol

30 Se agregó en porciones borohidruro de sodio (1,40 g) a una solución agitada a 0°C de 4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)tiofeno-2-carbaldehído [Intermediario aromático 6] (10 g) en

etanol (70 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y se repartió entre acetato de etilo y salmuera acuosa y se separó. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando 12% de acetato de etilo en isohexano como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 6,00 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,04 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,35 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

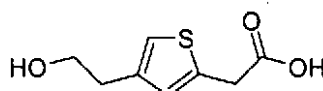
10 **b) 2-(4-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)acetonitrilo**



Se agregaron en una porción trifenilfosfina (7,16 g) seguido de tetrabromuro de carbono (8,62 g) a 4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)metanol [Intermediario aromático 20, etapa a] (6,00 g) en DCM (50 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con cianuro de tetraetilamonio (4,92 g), que se agregó en una porción. La mezcla se diluyó adicionalmente con diclorometano (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y salmuera acuosa, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 2 a 6% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 4,20 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

25 **c) Ácido 2-(4-(2-hidroxi)etil)tiofen-2-il) acético**



Una solución de 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)tiofen-2-il)acetonitrilo [Intermediario aromático 20, etapa b] (4,20 g) se disolvió en etanol (30 mL) se agregó a una solución agitada de hidróxido de potasio (1,67 g) en agua (30 mL). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre salmuera acuosa y acetato de etilo y las fases se separaron. La capa acuosa se enfrió con hielo y se acidificó mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa, se secaron sobre

sulfato de sodio y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo que se trituroó con éter (20 mL) para proporcionar el compuesto del subtítulo.

Rendimiento 2,33 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,61 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 2,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

d) 2-(4-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil)tiofen-2-il)etanol

Se agregó en porciones cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,21 g) a una mezcla de imidazol (1,00 g) y ácido 2-(4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il) acético [Intermediario aromático 20, etapa c] (1,3 g) en DMF (15 mL) a 20°C durante un período de 20 minutos. La solución

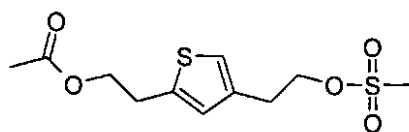
resultante se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con THF (15 mL), se enfrió en hielo-agua y se trató con una solución de carbonato de potasio (1,35 g) en agua (15 mL). Esta mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera acuosa y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera acuosa, se secó, se filtró y se eliminó el solvente bajo presión

reducida. El residuo se disolvió en THF (40 mL), se enfrió en un baño de hielo y se trató con complejo tetrahidrofuran borano (1M en THF, 21 mL), que se agregó por goteo. La solución resultante se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición por goteo de metanol (10 mL) y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un 17% de acetato de etilo en isohexano como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 1,25 g.

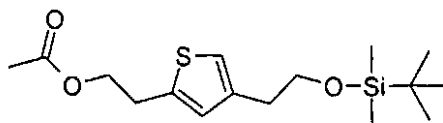
¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 6,94 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,75 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermediario aromático 21

Acetato de 2-(4-(2-(metilsulfonilo)etil)tiofen-2-il)etilo



a) Acetato de 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)tiofen-2-il)etilo

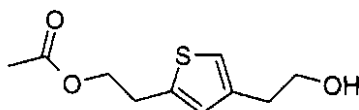


Una solución de cloruro de acetilo (0,36 mL) en THF seco (3 mL) se agregó por goteo durante 10 minutos a una solución agitada a 20°C de 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)tiofen-2-il)etanol [Intermediario aromático 20] (1,10 g) y

trietilamina (1,18 mL) en THF seco (30 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 20 minutos y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,20 g.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,81 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,09 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

b) Acetato de 2-(4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)etilo



- 10 Se agregó por goteo TBAF (1M en THF, 3,65 mL) a una solución de acetato de 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)tiofen-2-il)etilo [Intermediario aromático 21, etapa a] (1,2 g) en THF seco (30 mL). Esta solución se dejó en reposo a 20°C durante 1 hora, los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un 40% de acetato de etilo en isohexano como solvente. Las
- 15 fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,63 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 6,97 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,60 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H).

20

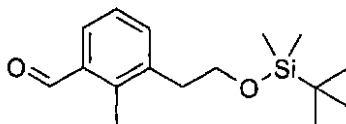
c) Acetato de 2-(4-(2-(metilsulfonilo)etil)tiofen-2-il)etilo

- Una solución de 2-(4-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)acetato de etilo [Intermediario aromático 21, etapa b] (0,6 g) y trietilamina (0,47 mL) en DCM (30 mL) a 0°C se trató por goteo durante 20 minutos con una solución de metanocloruro de sulfonilo (0,24 mL) en DCM (3
- 25 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 0,80 g.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,27 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

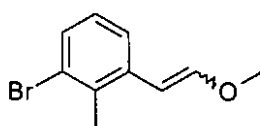
30 **Intermediario aromático 22**

3-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil)-2-metilbenzaldehído



a) 1-Bromo-3-(2-metoxivinil)-2-metilbenceno (mezcla *E/Z*).

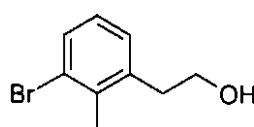
97



Se agregó en porciones *terc*-butóxido de potasio (2,64 g), durante 20 minutos, a una suspensión agitada de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (8,66 g) en THF (20 mL), previamente enfriada en hielo-agua. Se formó un color rojo intenso. El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,75 horas. La mezcla se enfrió en hielo-agua y se trató con una solución de 3-bromo-2-metilbenzaldehído [J.Am. Chem. Soc. 2009, 131(4), 1410] (3,87 g) en THF (20 mL), que se agregó por goteo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas, se vertió en HCl acuoso (1M) y se extrajo dos veces con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido marrón. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con un 5% de MeOH/DCM para eliminar la mayor parte de el óxido de trifenilfosfina, después nuevamente en sílice que se eluyó con un 10% de DCM/isohexano seguido de 25% de DCM/isohexano. Las fracciones que contenían la mezcla de producto E/Z se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 1,76 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 0,5H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 0,5H), 6,97 (dt, J = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 12,6 Hz, 0,5H), 6,19 (d, J = 7,2 Hz, 0,5H), 5,93 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 5,34 (d, J = 7,2 Hz, 0,5H), 3,74 (s, 1,5H), 3,70 (s, 1,5H), 2,40 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H).

b) 2-(3-Bromo-2-metilfenil)etanol

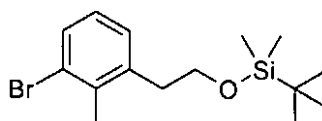


A una solución enfriada en hielo de 1-bromo-3-(2-metoxivinil)-2-metilbenceno [Intermediario aromático 22, etapa a] (1,75 g) en THF (25 mL) se agregó una solución de acetato de mercurio(II) (2,95 g) en agua (30 mL) y la solución resultante se agitó en hielo-agua durante 2,75 horas. Mientras tanto, se disolvió carbonato de potasio (35 g) en agua (30 mL) y la solución se filtró. Se disolvió/suspendió borohidruro de sodio (1,17 g) en 35 mL de la solución resultante de carbonato de potasio y se agregó a la mezcla de reacción anterior. Se formó una mezcla gris, opaca de dos fases, que se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron

y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 1,67 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 12,3, 6,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

c) (3-Bromo-2-metilfenetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano



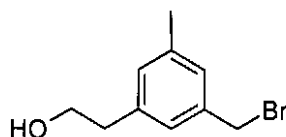
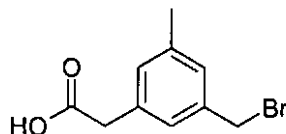
Una solución de 2-(3-bromo-2-metilfenil)etanol [Intermediario aromático 22, etapa b] (1,67 g) e imidazol (1,60 g) en DMF (20 mL) se enfrió en hielo-agua y se trató con *terc*-butildimetilclorosilano (1,31 g). Se retiró de baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vertió en agua y se extrajo dos veces con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con un 10% de diclorometano en isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 2,06 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 0,4, 7,3 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

d) 3-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-metilbenzaldehído

Una solución incolora de (3-bromo-2-metilfenetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano [Intermediario aromático 22, etapa c] (2,06 g) en THF (40 mL) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con butyllitio (2,1M en hexanos, 3,3 mL), que se agregó por goteo durante 3 minutos. La solución amarilla clara resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, se trató con *N,N*-dimetilformamida (0,73 mL) que se agregó por goteo durante 2 minutos para proporcionar una solución incolora, que se agitó a -78°C durante 30 minutos adicionales. Se retiró de baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se inactivó mediante la adición de un 10% de cloruro de amonio acuoso (100 mL) y la mezcla resultante se extrajo dos veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. Rendimiento 1,74 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,89 (t, J = 2,8 Hz, 9H), 0,00 (t, J = 3,1 Hz, 6H).

Intermediario aromático 23**2-(3-(Bromometil)-5-metilfenil)etanol****a) Ácido 2-(3-(bromometil)-5-metilfenil) acético**

Se agregó en porciones NBS (3,12 g) durante 1 hora a una solución de ácido 2-(3,5-dimetilfenil) acético (3,6 g) y AIBN (0,015 g) en acetato de etilo (100 mL) a 50°C bajo nitrógeno. Se agregó más AIBN (0,015 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas.

La mezcla de reacción se lavó con solución de un 10% de cloruro de sodio acuoso (2 x 200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando 20% de acetato de etilo en isohexano que contenía un 1% de ácido acético como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido que se trituró con ciclohexano (10 mL) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 2,10 g.

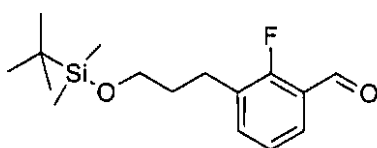
^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 7,15 - 7,11 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). No se observó un protón intercambiable.

b) 2-(3-(Bromometil)-5-metilfenil)etanol

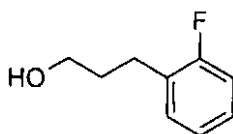
Se agregó por goteo complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 8,6 mL) a una solución de ácido 2-(3-(bromometil)-5-metilfenil) acético [Intermediario aromático 23, etapa a] (2,1 g) en THF (50 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos a esa temperatura y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición por goteo de metanol. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un 30% de acetato de etilo en isohexano como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 1,40 g.

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 7,07 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Intermediario aromático 24**3-(3-(*terc*-Butildimetilsililo)propil)-2-fluorobenzaldehído**



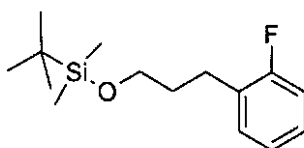
a) 3-(2-Fluorofenil)propan-1-ol



5 Se agregó por goteo complejo de dimetil sulfuro de borano (2M en THF, 27,6 mL) a una solución de ácido 3-(2-fluorofenil)propanoico (3,09 g) en tetrahidrofuran (25 mL) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó cuidadosamente con metanol y cuando la evolución de burbujas se detuvo, se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida
10 eluyendo con gradiente 4:1 a 1:1 isohexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 2,72 g.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24 - 7,13 (m, 2H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

b) *Terc*-butil(3-(2-fluorofenil)propoxi)dimetilsilano



15

Se preparó mediante el método del Intermediario aromático 5, etapa utilizando 3-(2-fluorofenil)propan-1-ol [Intermediario aromático 24, etapa a] (2,72 g) en lugar de 2-(2-fluorofenil)etanol. Rendimiento 4,4 g.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23 - 7,09 (m, 2H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,3
20 Hz, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

c) 3-(3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propil)-2-fluorobenzaldehído

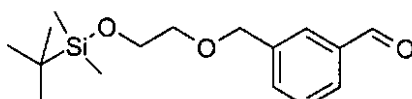
Se agregó por goteo *terc*-butil(3-(2-fluorofenil)propoxi)dimetilsilano [Intermediario aromático 24, etapa b] (4,4 g) durante 5 min a una solución de *sec*-butillitio (1,4M en ciclohexano, 11,7 mL) y 1,1,4,7,7-pentametildietilenotriamina (3,4 mL) en THF (25 mL) a
25 -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se agregó cuidadosamente DMF (6,4 mL) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua (100 mL) y se agregó acetato de etilo (250 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL), HCl acuoso (2M, 2 x 50 mL) y salmuera (100 mL). Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La
30 purificación se realizó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente

de isohexano a un 10% de éter en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente. Rendimiento 1,0 g.

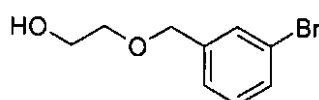
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,48 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Intermediario aromático 25

3-((2-(*tert*-Butildimetilsililo)etoxi)metil)benzaldehído



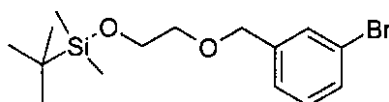
a) 2-(3-Bromobenciloxi)etanol



Se agregó en porciones hidruro de sodio (suspensión 60% en aceite mineral, 1,23 g) a una solución de etano-1,2-diol (4,7 mL) en THF (70 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 1-bromo-3-(bromometil)benceno (7 g), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (1,03 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice utilizando un 30 % de acetato de etilo en isohexano como solvente para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 4,90 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 4,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H).

b) (2-(3-Bromobenciloxi)etoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano



Una solución de 2-(3-bromobenciloxi)etanol [Intermediario aromático 25, etapa a] (3 g), imidazol (2,2 g) y *tert*-butildimetilclorosilano (2,2 g) en DCM (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, elución de gradiente 10 a 40% de acetato de etilo en

isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro. Rendimiento 3,8 g.

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,74 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 0,89 - 0,85 (m, 9H), 0,07 - 0,02 (m, 6H).

c) 3-((2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etoxi)metil)benzaldehído

(2-(3-Bromobenciloxi)etoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano [Intermediario aromático 25, etapa b] (2,3 g) se disolvió en THF (15 mL) y la solución se enfrió a -10°C . Se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 1,2 mL), seguido de butillitio (2,1M en hexanos, 2,4 mL).

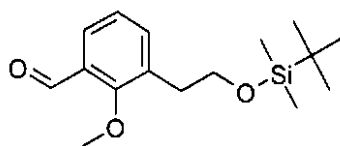
La mezcla se agitó durante 10 min antes de agregarse a una solución de morfolina-4-carbaldehído (1,4 mL) en THF (15 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, se vertió en solución de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo en éter (2 x 30 mL). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro.

Rendimiento 1,8 g.

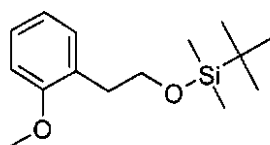
^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,76 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,29 (s, 6H).

Intermediario aromático 26

3-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-metoxibenzaldehído



a) *Terc*-butil(2-metoxifenetoxi)dimetilsilano



Se preparó mediante el método del Intermediario aromático 5, etapa utilizando 2-(2-metoxifenil)etanol (3 g) en lugar de 2-(2-fluorofenil)etanol. Rendimiento 5,1 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

b) 3-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-metoxibenzaldehído

Se agregó por goteo durante 5 min *tert*-butil(2-metoxifenetoxi)dimetilsilano [Intermediario aromático 26, etapa a] (2,0 g), como una solución en THF (1 mL), a una solución agitada de butillitio (2,5M en hexanos, 4,5 mL) y TMEDA (1,7 mL) en tetrahidrofuran (20 mL) a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 4 horas y se agregó DMF (2,9 mL). La mezcla

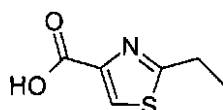
se agitó durante 30 min adicionales y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en HCl acuoso (0,5M, 20 mL) y se extrajo con éter (2 x 50 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. La goma resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con gradiente isohexano a 4:1 isohexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente. Rendimiento 0,40 g.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

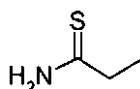
B) Preparación de ácidos carboxílicos:

Ácido carboxílico 1

Ácido 2-etiltiazol-4-carboxílico



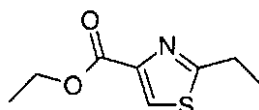
a) Propanotioamida



Se agregó pentasulfuro de fósforo (15,2 g) a una suspensión de propionamida (20 g) en *t*-butil éter de metilo (900 mL) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 15,8 g.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,70 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

b) 2-Etiltiazol-4-carboxilato de etilo



Se agregó por goteo 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (24,7 mL) durante 10 min a una solución de propanotioamida [ácido carboxílico 1, etapa a] (15,8 g) en etanol (150 mL) a 0-10°C bajo nitrógeno. Cuando la adición se completó la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el solvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 10,

15 y 20% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido verde claro. Rendimiento 16,0 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,10 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 6H).

c) Ácido 2-etiltiazol-4-carboxílico

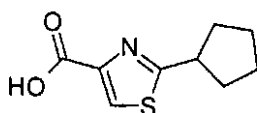
Se agregó HCl concentrado (75 mL) a una suspensión de etil 2-etiltiazol-4-carboxilato [Ácido carboxílico 1, etapa b] (16 g) en agua (75 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetona, el sólido recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. Rendimiento 14,4 g.

M/Z 158 ($M+H$) $^+$ / 156 ($M-H$) $^-$ (APCI).

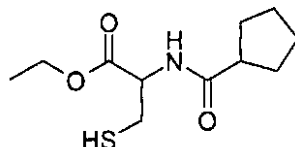
^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,31 (s, 1H), 3,01 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ácido carboxílico 2

Ácido 2-ciclopentiltiazol-4-carboxílico



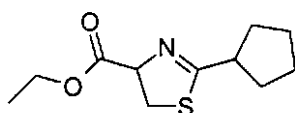
a) 2-(Ciclopentanocarboxamido)-3-mercaptopropanoato de etilo



Se agregó CDI (8,5 g) a una solución de ácido ciclopentano carboxílico (5,2 mL) en DMF (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó hidrocloreuro de 2-amino-3-mercaptopropanoato de etilo (8,88 g) seguido de trietilamina (10 mL). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y las capas se separaron. El acuoso se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con gradiente de 4:1 a 1:1 isohexano:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 7,7 g.

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,15 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 2,89 - 2,61 (m, 3H), 1,81 - 1,45 (m, 9H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

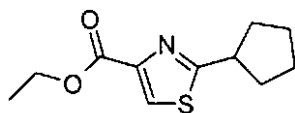
b) 2-Ciclopentil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxilato de etilo



Se agregó monohidrato de ácido tósico (0,78 g) a una solución de 2-(ciclopentanocarboxamido)-3-mercaptopropanoato de etilo [ácido carboxílico 2, etapa a] (5 g) en tolueno (40 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo condiciones de Dean y Stark durante 6 h. La reacción se dejó enfriar, la solución de tolueno se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y el solvente se evaporó. El residuo se hizo azeotrópico con tolueno. El sólido resultante blanco se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con 9:1 isohexano:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 3,2 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,08 - 4,99 (m, 1H), 4,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 4H), 1,64 - 1,59 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

c) 2-Ciclopentiltiazol-4-carboxilato de etilo



Se agregó dióxido de manganeso (24 g) a una solución de 2-ciclopentil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxilato de etilo [ácido carboxílico 2, etapa b] (3,2 g) en acetonitrilo (100 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar y se filtró a través una almohadilla de Celite. La almohadilla de filtrado se lavó con acetonitrilo (2 x 100 mL) y el filtrado y los lavados combinados se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con 9:1 isohexano:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se volvieron a disolver en etanol (20 mL). Una suspensión de paladio sobre carbono (5%, 0,66 g) en agua (0,5 mL) se agregó y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 5 bar durante 2 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de Celite que se lavó con etanol (3 x 50 mL). El filtrado y los lavados combinados se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,9 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 4,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 1,89 - 1,67 (m, 6H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

d) Ácido 2-ciclopentiltiazol-4-carboxílico

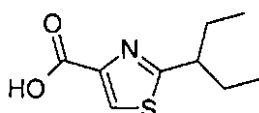
Se agregó hidróxido de litio monohidrato (0,67 g) a una solución de 2-ciclopentiltiazol-4-carboxilato de etilo [Ácido carboxílico 2, etapa c] (0,9 g) en una mezcla de THF (40 mL) y agua (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se acidificó con HCl acuoso (2M, 10 mL) y el solvente se evaporó. El residuo se repartió entre salmuera

(50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. Rendimiento 0,77 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 1,82 - 1,59 (m, 6H).

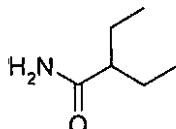
Ácido carboxílico 3

Ácido 2-(pentan-3-il)tiazol-4-carboxílico



10

a) 2-Etilbutanamida

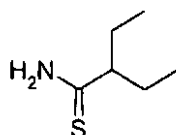


Se agregó cuidadosamente por goteo cloruro de 2-etilbutanoilo (5 g) a amoníaco acuoso al 35% enfriado con hielo (50 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 3,4 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,23 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,50 - 1,27 (m, 4H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 6H).

20

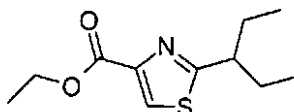
b) 2-Etilbutanotioamida



Se preparó mediante el método del ácido carboxílico 1, etapa utilizando 2-etilbutanamida [Ácido carboxílico 3, etapa a] (3,4 g) en lugar de propionamida. Rendimiento 3,8 g. Se utilizó directamente.

25

c) 2-(Pentan-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



707

Se preparó mediante el método del ácido carboxílico 1, etapa b utilizando 2-etilbutanotioamida [Ácido carboxílico 3, etapa b] (3,8 g) en lugar de propanotioamida.

Rendimiento 2,8 g.

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,42 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 1,82 - 1,58 (m, 4H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

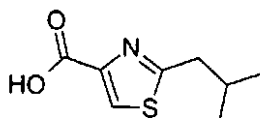
d) Ácido 2-(pentan-3-il)thiazol-4-carboxílico

Se preparó mediante el método del ácido carboxílico 2, etapa d utilizando etil 2-(pentan-3-il)thiazol-4-carboxilato [Ácido carboxílico 3, etapa c] (2,8 g) en lugar de 2-ciclopentiltiazol-4-carboxilato de etilo. Rendimiento 2,3 g.

^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12,91 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 1,84 - 1,56 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H).

Ácido carboxílico 4

Ácido 2-isobutiltiazol-4-carboxílico

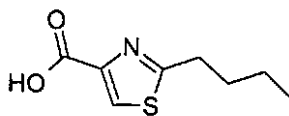


Se preparó mediante el método del ácido carboxílico 3, utilizando cloruro de 3-metilbutanoilo (10 mL) en lugar de cloruro de 2-etilbutanoilo en la etapa a. Rendimiento 3,8 g.

^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 0,94 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Ácido carboxílico 5

Ácido 2-butiltiazol-4-carboxílico



Se preparó mediante el método del ácido carboxílico 3, de la etapa b utilizando

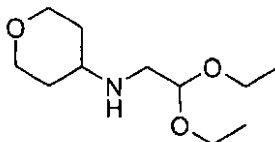
pentanamida (10 g) en lugar de 2-etilbutanamida en la etapa b. Rendimiento 4,6 g.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 3,11-3,03 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 2H), 0,97 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H). No se observó un protón intercambiable.

C) Preparación de aminas:

Amina 1

***N*-(2,2-Dietoxietil)tetrahidro-2H-piran-4-amina**

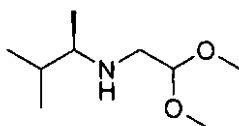


Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (10,6 g) a una solución fría (0°C) de dietil acetal de aminoacetaldehído (5,8 mL) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (3,7 mL) en diclorometano (100 mL). La reacción se agitó durante 18 h y se dejó calentar hasta las condiciones del ambiente. Se agregó agua (100 mL), seguido de la adición en porciones de bicarbonato de sodio (16,8 g), lo que provocó efervescencia. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h y se dejó dividir. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro. Rendimiento 8,3 g.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 11,8, 3,8, 2,5 Hz, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,39 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 (tt, J = 10,6, 4,0 Hz, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Amina 2

(R)-N-(2,2-Dimetoxietil)-3-metilbutan-2-amina

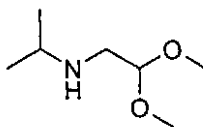


Se agregó 2,2-dimetoxiacetaldehído (60% en agua, 8,7 mL) a (R)-3-metilbutan-2-amina (5,0 g) en metanol (25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una suspensión de paladio sobre carbono (5%, 1,2 g) en agua (10 mL) y la mezcla se hidrogenó a una presión de 5 bar, agitándose durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtrado se lavó con metanol (3 x 100 mL). El filtrado y los lavados combinados se concentraron a un volumen de ~10 mL y se agregó tolueno (200 mL). La mezcla se concentró, se agregó más tolueno (200 mL) y la mezcla se concentró una vez más para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento 8,0 g.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,46 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 6H), 2,78 (dd, J = 5,5, 11,9 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 5,5, 11,6 Hz, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Amina 3

N-(2,2-Dimetoxietil)propan-2-amina



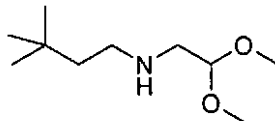
Se preparó mediante el método de Amina 2 utilizando propan-2-amina (5,0 g) en lugar de (*R*)-3-metilbutan-2-amina. Rendimiento 3,0 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,48 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,39 (s, 6H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,73 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,07 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

5

Amina 4

***N*-(2,2-Dimetoxietil)-3,3-dimetilbutan-1-amina**



Se preparó mediante el método de Amina 2 utilizando 3,3-dimetilbutan-1-amina (1,0 g) en lugar de (*R*)-3-metilbutan-2-amina. Rendimiento 1,85 g.

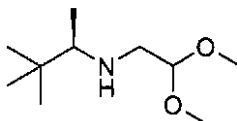
10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,47 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,40 (s, 6H), 2,75 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 3H), 0,90 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.

Amina 5

***(R)*-N-(2,2-Dimetoxietil)-3,3-dimetilbutan-2-amina**

15



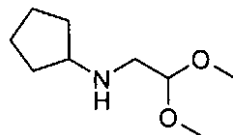
Se preparó mediante el método de Amina 2 utilizando (*R*)-3,3-dimetilbutan-2-amina (5,1 g) en lugar de (*R*)-3-metilbutan-2-amina. Rendimiento 8,7 g.

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,47 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 4,1$ Hz, 6H), 2,86 (dd, $J = 12,2, 5,5$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,0, 5,6$ Hz, 1H), 2,23 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 0,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,89 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.

Amina 6

***N*-(2,2-Dimetoxietil)ciclopentanamina**



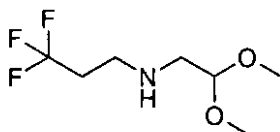
Se preparó mediante el método de Amina 2 utilizando ciclopentanamina (5,0 g) en lugar de (*R*)-3-metilbutan-2-amina. Rendimiento 9,4 g.

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,47 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,39 (s, 6H), 3,05 (quinteto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,36 - 1,27 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

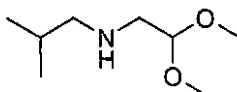
30

704

Amina 7***N*-(2,2-Dimetoxietil)-3,3,3-trifluoropropan-1-amina**

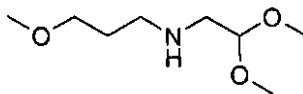
A una solución agitada de hidrocloreto de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (0,165 g) en metanol (3 mL) se agregó 2,2-dimetoxiacetaldehído (60% en agua, 0,17 mL) seguido de bicarbonato de sodio (0,093 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una suspensión de paladio sobre carbono 10% (50 mg) en metanol (1 mL) se agregó y la mezcla se hidrogenó a una presión de 5 bar durante 4 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El sólido gomoso resultante se suspendió en DCM (5 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla. Rendimiento 0,152 g.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,45 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,40 (s, 6H), 2,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,36 - 2,23 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Amina 8***N*-(2,2-Dimetoxietil)-2-metilpropan-1-amina**

Se preparó mediante el método de Amina 2 utilizando 2-metilpropan-1-amina (10 mL) en lugar de (*R*)-3-metilbutan-2-amina. En lugar de secarse mediante coevaporación de tolueno, el producto en bruto se disolvió en DCM (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Rendimiento 14,2 g.

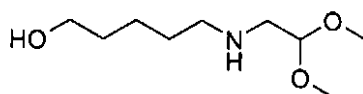
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 6H), 2,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Amina 9***N*-(2,2-Dimetoxietil)-3-metoxipropan-1-amina**

Se preparó mediante el método de Amina 2 utilizando 3-metoxipropan-1-amina (5 g) en lugar de (*R*)-3-metilbutan-2-amina. Rendimiento 8,4 g.

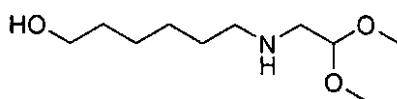
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,39 (s, 6H), 3,33 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,74 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,76 (quinteto, J = 6,7 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Amina 10

5-(2,2-Dimetoxietilamino)pentan-1-ol

Se preparó mediante el método de Amina 2 utilizando 5-aminopentan-1-ol (5,2 g) en lugar de (*R*)-3-metilbutan-2-amina. Rendimiento 9,9 g.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,47 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,63 - 1,36 (m, 6H). No se observaron dos protones intercambiables.

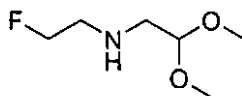
Amina 11**6-(2,2-Dimetoxietilamino)hexan-1-ol**

10

Se preparó mediante el método de Amina 2 utilizando 6-aminohexan-1-ol (4,8 g) en lugar de (*R*)-3-metilbutan-2-amina. Rendimiento 7,3 g.

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,47 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,61 - 1,31 (m, 8H). No se observaron dos protones intercambiables.

15

Amina 12***N*-(2-Fluoroetil)-2,2-dimetoxietanamina**

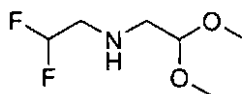
Se preparó mediante el método de Amina 7 utilizando hidrocloreto de 2-fluoroetanamina (1 g) en lugar de hidrocloreto de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina. Rendimiento 0,8 g.

20

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,66 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,55 (q, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,41 (s, 6H), 3,34 (s, 1H), 3,06 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,86 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H).

Amina 13

- 25 ***N*-(2,2-Difluoroetil)-2,2-dimetoxietanamina**

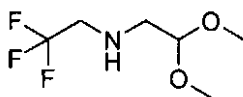


Se preparó mediante el método de Amina 8 utilizando 2,2-difluoroetanamina (1,1 g) en lugar de 2-metilpropan-1-amina. Rendimiento 1,8 g.

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,00 - 5,66 (m, 1H), 4,43 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,39 (s, 6H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,36 (s, 1H).

30

Amina 14***N*-(2,2-Dimetoxietil)-2,2,2-trifluoroetanamina**

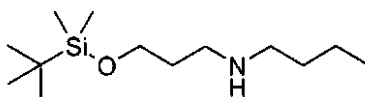


Se preparó mediante el método de Amina 8 utilizando 2,2,2-trifluoroetanamina (1 g) en lugar de 2-metilpropan-1-amina. Rendimiento 1,2 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,42 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,39 (s, 6H), 3,21 (q, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,85 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,49 (s, 1H).

Amina 15

***N*-(3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propil)butan-1-amina**



Se agregó butan-1-amina (8 mL) a (3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,8 g) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los extractos volátiles se eliminaron mediante concentración bajo presión reducida y el residuo se repartió entre solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y acetato de etilo (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente. Rendimiento 0,75 g.

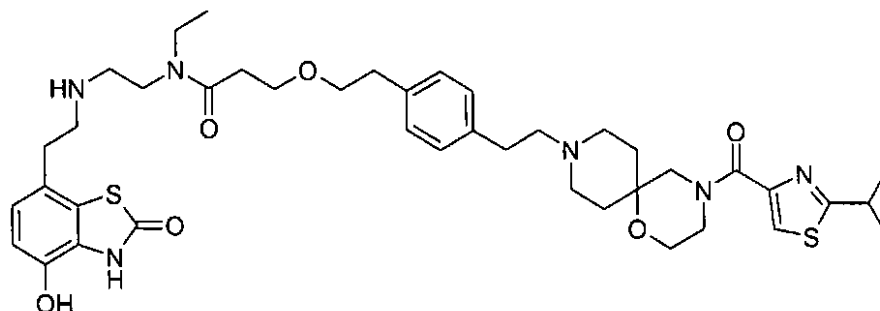
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,64 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,66 (quinteto, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,46 - 1,26 (m, 5H), 0,90 - 0,82 (m, 12H), 0,00 (s, 5H). No se observó un protón intercambiable.

Preparación de los compuestos finales:

Todos los compuestos finales siguientes se aislaron como sus sales de ditrifluoroacetato, al menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Ditrifluoroacetato de N-etil-N-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



Se agregó en una porción monohidrato de ácido tósico (0,54 g) a una solución de *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-etil-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (0,26 g) en DCM (7 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a 20°C. Se agregó con cuidado solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (x 2) y salmuera, se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con ácido acético (0,023 mL) seguido de hidrocloreuro de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona [Org. Proc. Res. Dev. 2004, 8(4), 628] (0,15 g). Esta mezcla se agitó a 20°C durante 10 minutos y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,038 g) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un 8% de metanol en diclorometano con un 1% de amoníaco acuoso '880' como solvente. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 40-70% de metanol en 0,2% de TFA acuoso). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,105 g.

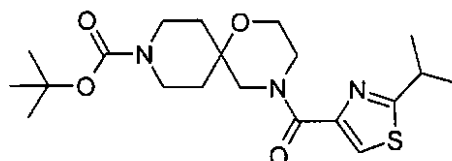
m/z 793 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,96 (s, 1H), 7,17 (s, 4H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,52 (m, 12H), 3,43 - 3,27 (m, 7H), 3,20 - 3,08 (m, 6H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,87 - 2,82 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,09 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

No se observaron cinco protones intercambiables.

La *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-etil-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida que se usó como un material de partida se preparó como se indica continuación:

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

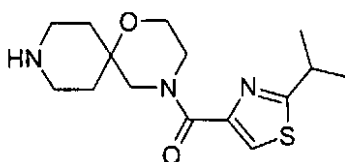


Una solución de ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (1 g) e hidrocloreuro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo [WuXi PharmaTech] (1,71 g) en DMF (30 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con trietilamina (2,44 mL) seguido de HATU (2,89 g). El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora.

La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un 70% de acetato de etilo en isohexano como solvente. Las fracciones que
5 contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,0 g.

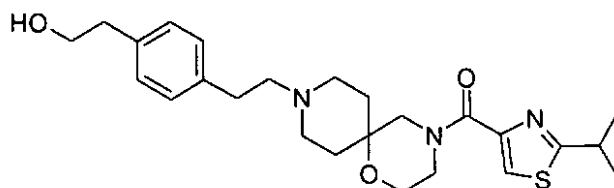
^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 6H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 6H).

10 **b) Trifluoroacetato de (2-Isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona**



Una solución de 4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo [Ejemplo 1, etapa a] (2,3 g) en una mezcla de diclorometano (40
15 mL) y ácido trifluoroacético (10 mL) se dejó en reposo a 20°C durante 30 minutos. Se agregó tolueno (50 mL), se evaporaron los solventes y se repitió el proceso con más tolueno (50 mL). El residuo se trituró con éter. La goma se disolvió en acetonitrilo y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,64 g. m/z 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

20 **c) (9-(4-(2-Hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona**

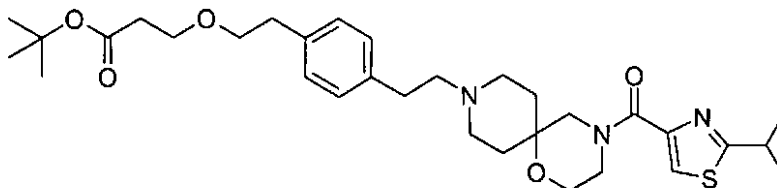


Se agregó carbonato de potasio (0,634 g) a una solución de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 1, etapa b]
25 (0,971 g) y 4-(2-hidroxietil)fenetil metanosulfonato [Intermediario aromático 10] (0,56 g) en acetonitrilo (20 mL) y agua (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 día. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión
30 reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, utilizando un solvente de 2% de metanol en diclorometano y 1% de trietilamina. Las

fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,68 g.

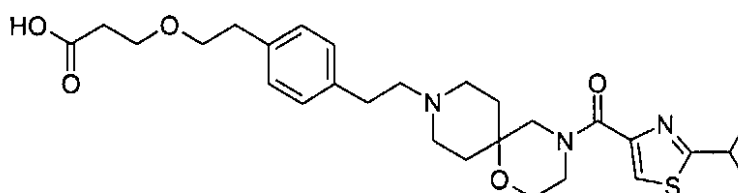
¹H NMR (500 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 4,20 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 8H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 4H), 2,57 - 2,32 (m, 6H), 1,75 - 1,67 (m, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

d) 3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo



Se agregó hidróxido de benciltrimetilamonio (40% en metanol, 0,031 mL) a una solución de (9-(4-(2-hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona [Ejemplo 1, etapa c] (0,62 g) en tolueno (20 mL). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se hizo azeotrópico con tolueno. El líquido resultante, que era solo móvil con rastros de tolueno, se trató por goteo con acrilato de terc-butilo (0,225 g). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 18 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un solvente de 2% de metanol en diclorometano con un 1% de trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,550 g. m/z 586 (M+H)⁺ (APCI).

e) Ácido 3-(4-(2-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico

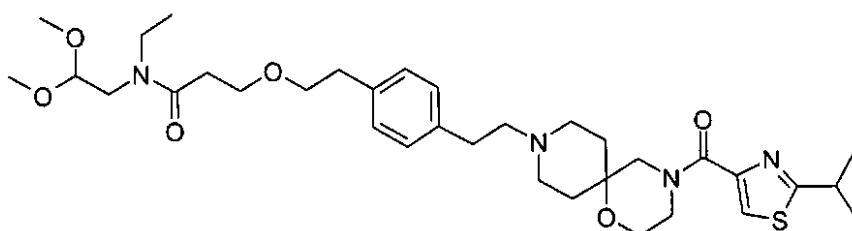


Se agregó ácido trifluoroacético (10 mL) a una solución de 3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo [Ejemplo 1, etapa d] (0,55 g) en DCM (20 mL) y la solución resultante se dejó reposar a 20°C durante 1 hora. Se agregó tolueno (30 mL) y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se hizo azeotrópico con acetonitrilo (x 2) para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,60 g.

m/z 530 (M+H)⁺ (APCI).

f) N-(2,2-Dimetoxietil)-N-etil-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

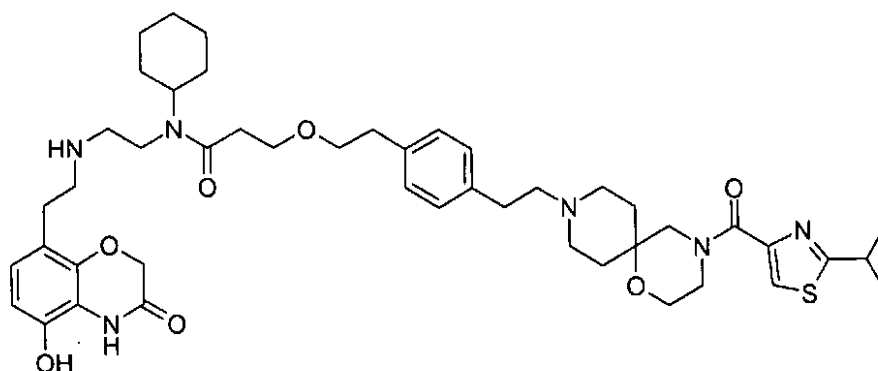
70



Se agregó T3P (1,6M en THF, 0,33 mL) por goteo a una solución agitada de ácido 3-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 1, etapa e] (0,3 g) y *N*-etil-2,2-dimetoxietanamina [US 2707186] (0,062 g) y trietilamina (0,46 mL) en DMF (7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se lavó con salmuera (x 2), se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,26 g. m/z 645 (M+H)⁺ (APCI).

Ejemplo 2

Ditrifluoroacetato de *N*-Ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

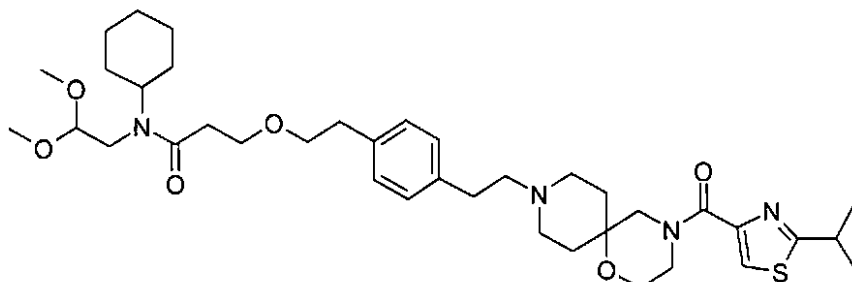


Se preparó mediante el método del Ejemplo 1 utilizando *N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (0,32 g) en lugar de *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-etil-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida e hidrocloreto de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [WO 2008075025] (0,17 g) en lugar de hidrocloreto de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona. Rendimiento 0,102 g. m/z 845 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,17 (s, 4H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 11H), 3,50 - 3,26 (m, 7H), 3,19 - 3,06 (m, 4H), 3,02 - 2,93 (m, 4H), 2,84 - 2,74 (m, 4H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 4H), 1,67 - 1,56 (m, 3H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 8H), 1,11 - 1,05 (m, 1H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

La *N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

a) *N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

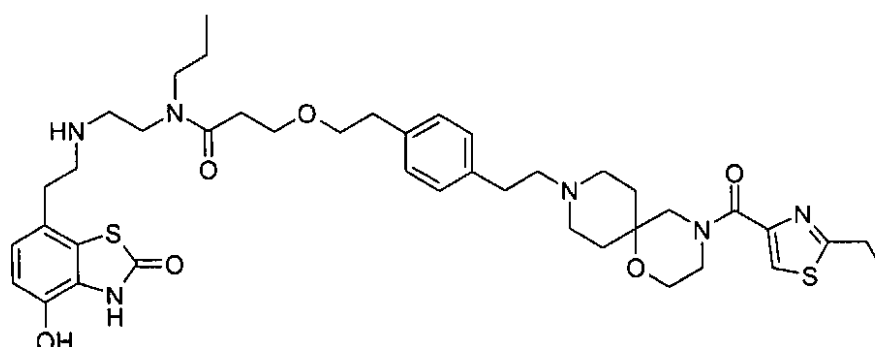


Se agregó HATU (0,23 g) en una porción a una solución enfriada en hielo de ácido 3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 1, etapa e] (0,3 g) y *N*-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [WO 2008075025] (0,087 g) y trietilamina (0,26 mL) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora antes de repartirse entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera (x 2), se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,32 g.

m/z 699 ($M+H$)⁺ (APCI).

Ejemplo 3

Ditrifluoroacetato de 3-(4-(2-(4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobencod[tiazol-7-il)etilamino)etil)-*N*-propilpropanamida



Se preparó mediante el método del Ejemplo 1 utilizando *N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-(2-(4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)-*N*-propilpropanamida (0,43 g) en lugar de *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-etil-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida. Rendimiento 0,11 g. m/z 793 M^+ (MultiModo+).

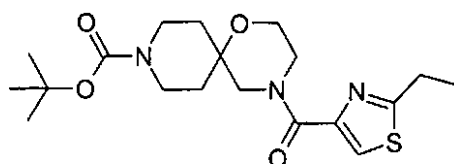
22

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,91 - 2,96 (m, 28H), 2,89 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H). No se observaron cinco protones

5 intercambiables.

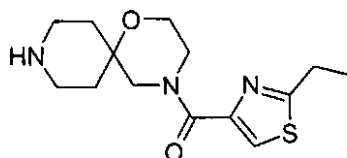
La *N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-(2-(4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)-*N*-propilpropanamida utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

10 a) **4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo**



Se agregó T3P (1,6M en THF, 51,3 mL) por goteo a una suspensión agitada de hidrocloreto de terc-butil 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato [WuXi PharmaTech] (18,1 g), ácido 2-etiltiazol-4-carboxílico [Ácido carboxílico 1] (12 g) y trietilamina (52 mL) en DMF (120 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con un 10% de salmuera, 30% de salmuera y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el solvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 24,0 g.
m/z 340 (M-tBu+H)⁺ (APCI).

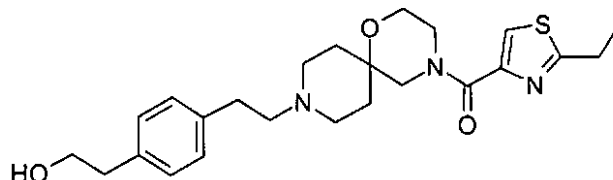
25 b) **Trifluoroacetato de (2-Etiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona**



Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa b, utilizando 4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo [Ejemplo 3, etapa a] (24,0 g) en lugar de 4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo. La trituración con éter produjo un sólido blanco, que se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 27,7 g.

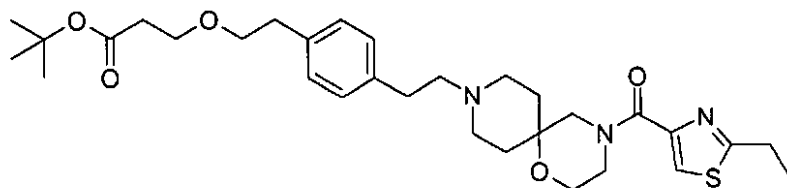
¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 3,81 - 3,51 (m, 6H), 3,18 - 2,91 (m, 6H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

c) (2-Etiltiazol-4-il)(9-(4-(2-hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona



Una solución de 2-(4-(2-bromoetil)fenil)etanol [Organometallics 2002, 21(20), 4217] (1,71 g) en NMP (5 mL) se agregó a una suspensión de trifluoroacetato de (2-etiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 3, etapa b] (3,0 g) y carbonato de cesio (5,60 g) en NMP (10 mL) y la mezcla se agitó a 75°C bajo nitrógeno durante 4 horas. Se agregó más 2-(4-(2-bromoetil)fenil)etanol (0,65 g) y la mezcla se agitó a 75°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con un 10% de salmuera, un 30% de salmuera y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el solvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, sucesivamente se eluyó con un 50% de acetato de etilo en isohexano con un 5% trietilamina, luego un 100% de acetato de etilo con un 5% trietilamina y 10% de metanol acetato de etilo con un 5% trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 1,90 g. m/z 444 (M+H)⁺ (APCI).

d) 3-(4-(2-(4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo



Se agregó hidróxido de N,N,N-Trimetil-1-fenilmetanaminio (40% en agua, 0,51 mL) a una solución de (2-etiltiazol-4-il)(9-(4-(2-hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 3, etapa c] (1,9 g) y acrilato de terc-butilo (1,32 mL) en acetonitrilo (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 50 a 75% de acetato de etilo en isohexano con un 5% trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron

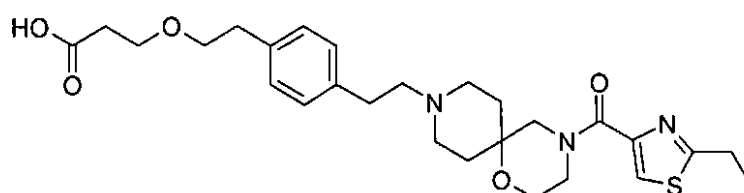
274

a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite incoloro.

Rendimiento 2,19 g.

m/z 572 (M+H)⁺ (APCI).

e) **Ácido 3-(4-(2-(4-(2-Etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico**

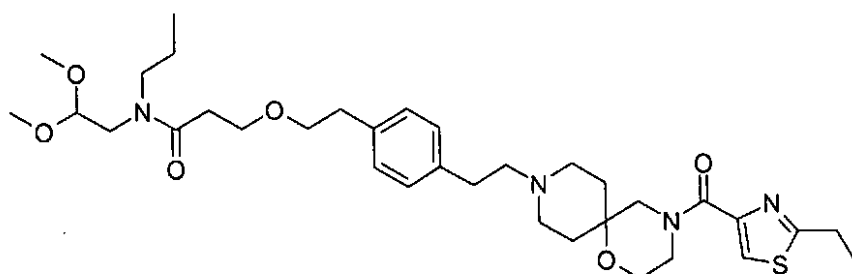


Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa e utilizando 3-(4-(2-(4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo

[Ejemplo 3, etapa d] (2,2 g) en lugar de 3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo. Rendimiento 3,36 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 29,9, 8,1 Hz, 4H), 3,97 - 3,92 (m, 1H), 3,82 - 3,77 (m, 3H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 6H), 2,85 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 6H), 1,45 - 1,34 (m, 3H). No se observó un protón intercambiable.

f) **N-(2,2-Dimetoxietil)-3-(4-(2-(4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)-N-propilpropanamida**



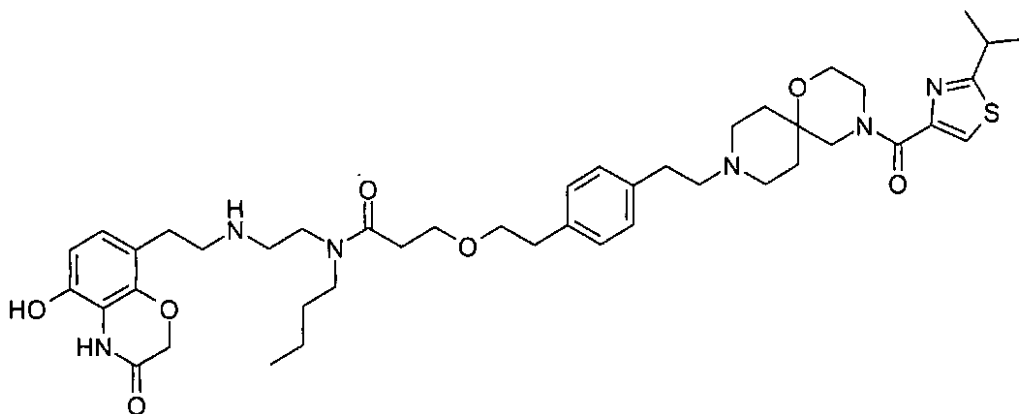
Se agregó HATU (0,33 g) a una solución de ácido 3-(4-(2-(4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 3, etapa e] (0,50 g), N-(2,2-dimetoxietil)propan-1-amina [Liebigs Annalen der Chemie 1979, 11, 1818] (0,12 g) y trietilamina (0,56 mL) en diclorometano (5 mL) a 0°C bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua, la fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite anaranjado. Rendimiento 0,43 g.

m/z 645 (M+H)⁺ (APCI).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las aminas y los ácidos carboxílicos adecuados utilizando métodos análogos a los descritos para los Ejemplos 1 a 3.

Ejemplo 4

Ditrifluoroacetato de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

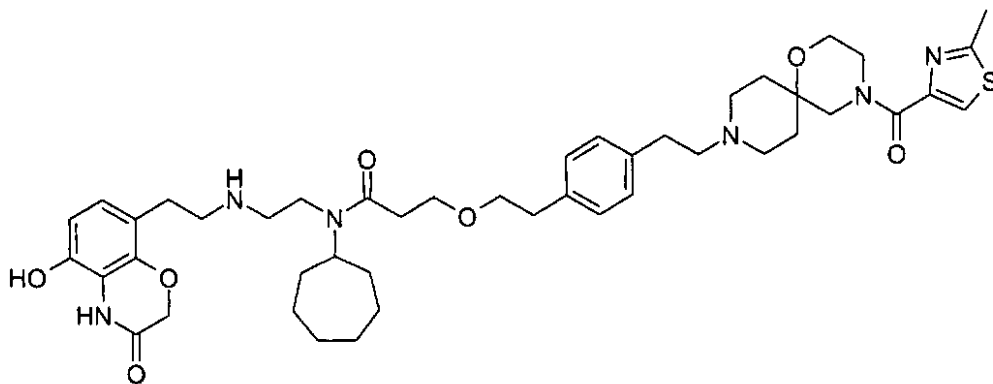


m/z 819 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 2H), 3,95 - 3,09 (m, 25H), 3,03 - 2,96 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 8H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 5

Ditrifluoroacetato de *N*-Cicloheptil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

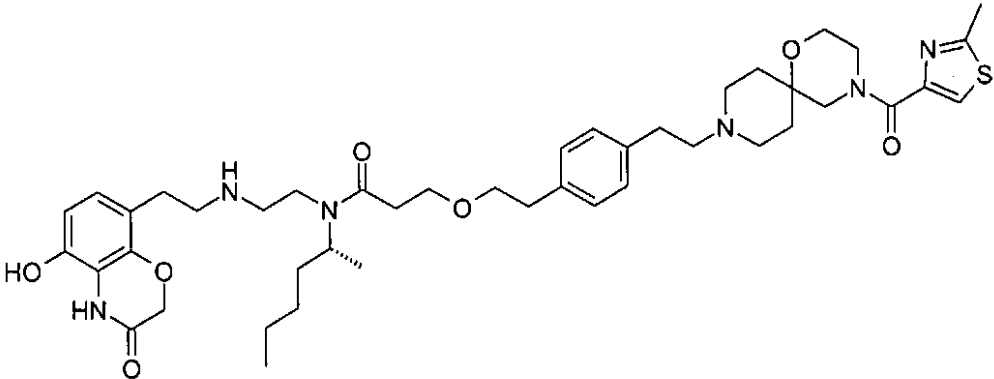


m/z 831 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 4H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90 - 2,96 (m, 23H), 2,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 1,84 - 1,44 (m, 16H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 6

Ditrifluoroacetato de (*R*)-*N*-(Hexan-2-il)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(4-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



m/z 819 M⁺ (MultiModo+).
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 4H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,03 - 2,97 (m, 27H), 2,89 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,36 - 1,19 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Los Ejemplos 4 a 6 se prepararon utilizando los siguientes ácidos carboxílicos y aminas:

Número de ejemplo	Ácido carboxílico	Amina
4	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)butan-1-amina [Nota 1]
5	Ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)cicloheptanamina [Nota 2]
6	Ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico	<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)hexan-2-amina [Nota 2]

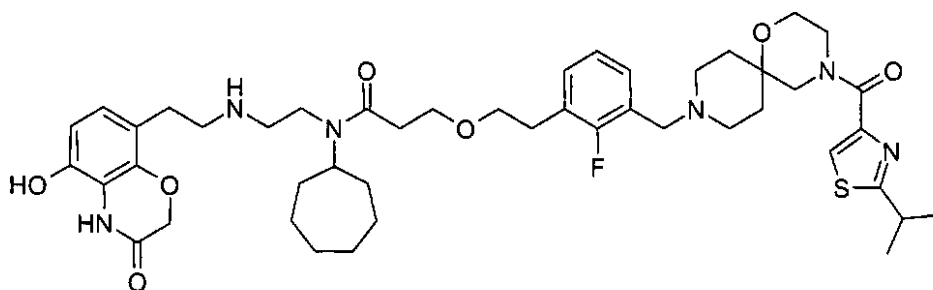
Nota 1: J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6) , 2272,

Nota 2: WO 2008075025.

Ejemplo 7

Ditrifluoroacetato de *N*-Cicloheptil-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

777



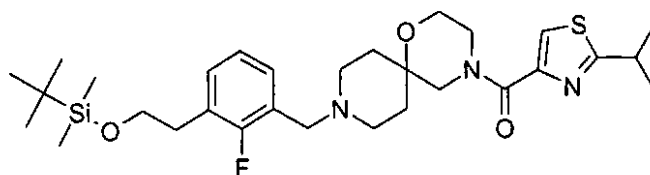
Se agregó monohidrato de ácido p-Toluenosulfónico (0,219 g) a una solución de *N*-cicloheptil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)methyl)fenetoxi)propanamida (0,165 g) en tetrahidrofurán (2 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se agregó a una suspensión de hidrocloreuro de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [WO 2008075025] (0,056 g) y bicarbonato de sodio (0,116 g) en una mezcla de NMP (2 mL) y agua (0,2 mL). La solución turbia resultante se agitó durante 10 min. Se agregó ácido acético (0,013 mL), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,122 g) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre 2-metiltetrahidrofurán (15 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con un 10% de salmuera acuosa (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 97,25:2,5:0,25 a 92,3:7:0,7 diclorometano:metanol:amoníaco acuoso '880'. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó. La goma resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 35-60% de metanol en un 0,2% de TFA acuoso). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporó y se trituraron con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,069 g.

m/z 863 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,39 - 9,29 (m, 1H), 8,81 - 8,40 (m, 2H), 7,99 - 7,87 (m, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 6,73 - 6,61 (m, 1H), 6,56 - 6,44 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 2H), 3,86 - 3,59 (m, 11H), 3,49 - 3,00 (m, 11H), 2,91 - 2,78 (m, 4H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,30 (m, 19H), 1,13 - 1,04 (m, 1H). No se observaron dos protones intercambiables.

La *N*-cicloheptil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)methyl)fenetoxi)propanamida utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

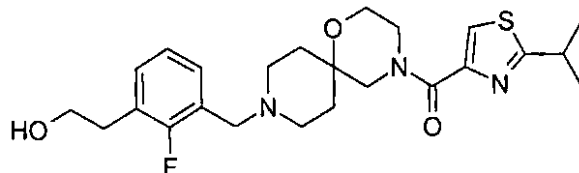
a) (9-(3-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



3-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)-2-fluorobenzaldehído [Intermediario aromático 5] (4,07 g) se agregó a trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 1, etapa b] (6,10 g) en una mezcla de *N*-metil-2-pirrolidinona (50 mL) y ácido acético (0,83 mL) y se agitó durante 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (4,58 g) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). El pH se ajustó a 8 utilizando solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando 77,5:17,5:5 isohexano:acetato de etilo:triethylamina como solvente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 5,35 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,96 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,37 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,88 - 2,82 (m, 2H), 2,50 - 2,34 (m, 4H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

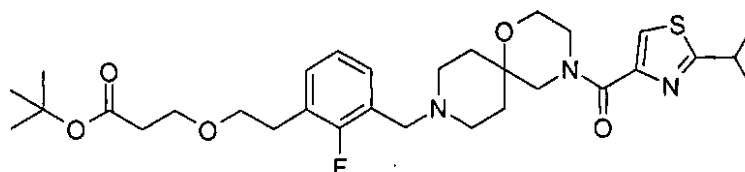
b) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se agregó TBAF (1M en THF, 13,9 mL) a una solución de (9-(3-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona [Ejemplo 7, etapa a] (5,35 g) en THF (50 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 4:1 isohexano:acetato de etilo a un 100% de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 3,90 g.

¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 7,93 (s, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,69 - 3,56 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 3,38 - 3,24 (m, 1H), 2,75 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,45 - 2,23 (m, 4H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

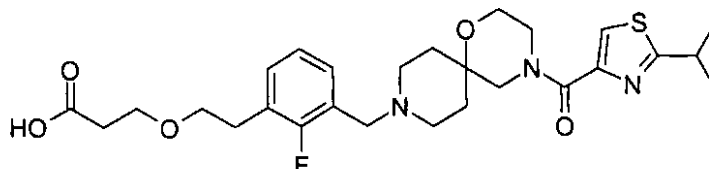
- 5 **c) 3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo**



Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa d, utilizando (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxi-
 10 [Ejemplo 7, etapa b] (3,85 g) en lugar de (9-(4-(2-hidroxi-1-fenil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 1:1 acetato de etilo:isohexano con un 5% de trietilamina a 95:5 acetato de etilo:trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el
 15 compuesto del subtítulo. Rendimiento 3,95 g.

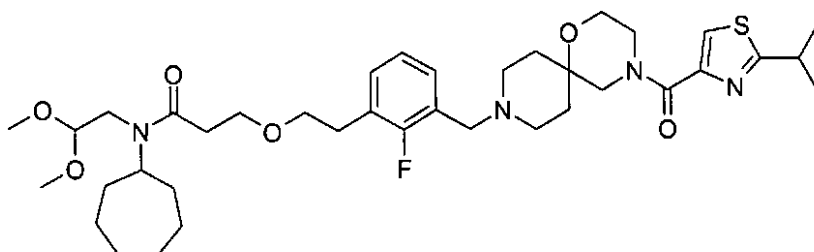
m/z 590 (M+H)⁺ (APCI).

- d) Ácido 3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico**



20 Se agregó TFA (10 mL) cuidadosamente a una solución de 3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo [Ejemplo 7, etapa c] (3,95 g) en DCM (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h. El solvente se evaporó y el residuo se hizo azeotrópico dos veces con acetonitrilo. El residuo se disolvió en 2-metiltetrahidrofuran recién destilado (100 mL) y se lavó 3 veces con una mezcla de salmuera y solución
 25 saturada de bicarbonato de sodio (10:1, 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se hizo azeotrópico 3 veces con isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento 2,92 g.
 m/z 534 (M+H)⁺ (APCI).

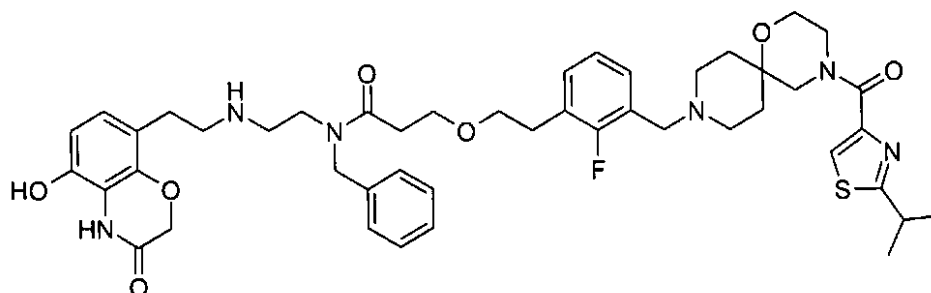
- 30 **e) N-Cicloheptil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida**



Una solución de HATU (0,143 g) en DMF (0,5 mL) se agregó a una solución de ácido 3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 7, etapa d] (0,133 g), base de Hunig (0,22 mL) y *N*-(2,2-dimetoxietil)cicloheptanamina [WO 2008075025] (0,050 g) en DMF (0,5 mL). La solución oscura resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 mL) y un 20% de salmuera acuosa (25 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con un 20% de salmuera acuosa (2 x 25 mL). La solución orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, gradiente de elución de 65:30:5 a 47,5:47,5:5 isohexano:acetato de etilo:triethylamina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 0,165 g. m/z 717 ($M+H$)⁺ (APCI).

Ejemplo 8

Ditrifluoroacetato de *N*-Bencil-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida



Una solución de *N*-bencil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida (0,114 g) en una mezcla de agua (1 mL) y ácido acético (1 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se agregó cuidadosamente a una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) y la mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en NMP (1 mL) y se agregó a una solución de hidrocloreuro de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [WO 2008075025] (0,039 g) y bicarbonato de sodio (0,013 g) en una mezcla de NMP (1 mL) y agua (0,2 mL). Se agregó ácido acético (1 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se

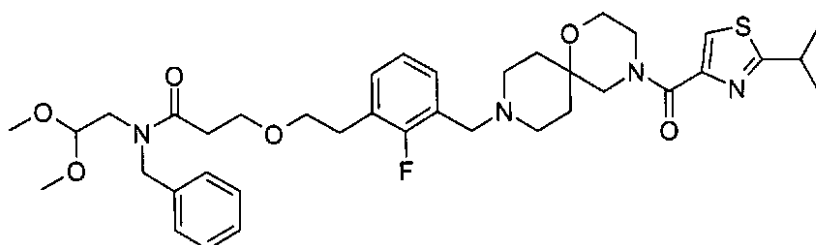
agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,085 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre 2-metiltetrahidrofuran (15 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con 10% de salmuera acuosa (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 97,25:2,5:0,25 a 92,3:7:0,7 diclorometano:metanol: amoniaco acuoso '880'. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. La goma resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 35-60% de metanol en 0,2% de TFA acuoso). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se trituraron con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,029 g.

m/z 857 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,34 (s, 1H), 8,64 - 8,27 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 - 7,14 (m, 8H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,73 - 2,98 (m, 21H), 2,88 - 2,78 (m, 4H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observaron tres protones intercambiables.

La *N*-bencil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

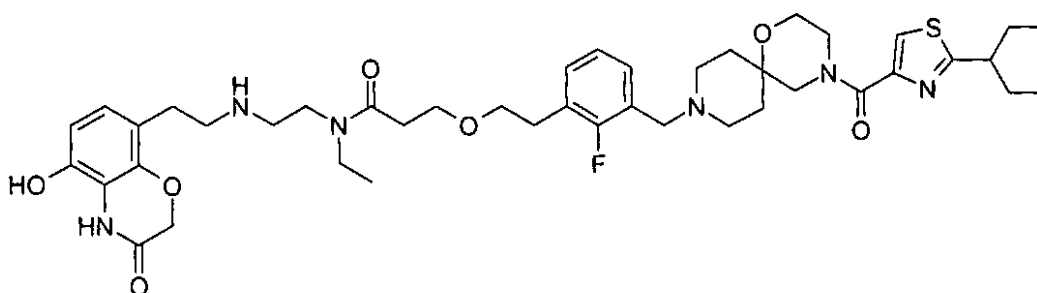
a) *N*-Bencil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida



Se preparó mediante el método del Ejemplo 7, etapa e, utilizando *N*-bencil-2,2-dimetoxietanamina [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, 19, 2185] (0,049 g) en lugar de *N*-(2,2-dimetoxietil)cicloheptanamina. Rendimiento 0,114 g.
 m/z 711 ($M+H$) $^+$ (APCI).

Ejemplo 9

Ditrifluoroacetato de *N*-Etil-3-(2-fluoro-3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida



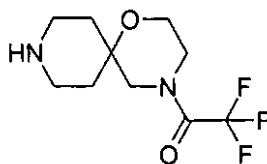
Se preparó a partir de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(pentan-3-il)thiazol-4-il)metanona (0,32 g) utilizando métodos análogos a los descritos para los Ejemplos 1 a 3, Rendimiento 0,11 g.

5 m/z 823 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,40 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 10H), 3,52 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,32 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 8H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 6H), 1,13 - 1,02 (m, 3H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

La (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(pentan-3-il)thiazol-4-il)metanona utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

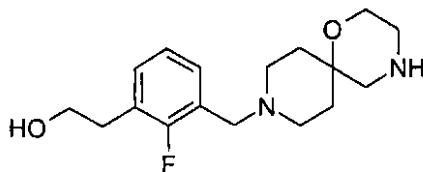
15 **a) Trifluoroacetato de 2,2,2-Trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona**



Una solución de anhídrido trifluoroacético (9,6 mL) en DCM (10 mL) se agregó por goteo, durante un periodo de 15 minutos, a una solución agitada de trietilamina (15,2 mL) e
20 hidrocloreto de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo [WuXi PharmaTech] (9,95 g) en DCM (100 mL) a $0^\circ C$ bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 30 minutos. Se agregó más trietilamina (2,5 mL), seguido de más anhídrido trifluoroacético (1,6 mL) en DCM (10 mL) y la agitación a $0^\circ C$ continuó durante 1 hora. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos.
25 La capa orgánica se separó, se secó, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y la solución se trató con ácido trifluoroacético (25 mL). Esta mezcla se dejó en reposo a $20^\circ C$ durante 10 minutos y se diluyó con tolueno (40 mL). Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se hizo azeotrópico con más tolueno (x 2) para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 14,0 g.

m/z 253 (M+H)⁺ (APCI).

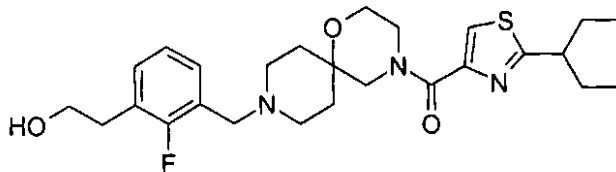
b) 2-(3-(1-Oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol



3-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil)-2-fluorobenzaldehído [Intermediario aromático 5] (5,0 g) se agregó a una solución de trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona [Ejemplo 9, etapa a] (9,3 g) y ácido acético (1,0 mL) en N-metil-2-pirrolidinona (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 min, se enfrió en un baño de hielo. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5,64 g) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio:salmuera (1:5) y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en THF (100 mL) y se trató con TBAF (1M en THF, 18,0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, se agregó TBAF (1M en THF, 18,0 mL) y la mezcla se agitó durante otros 100 minutos. La solución se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en metanol (100 mL). La solución se trató con amoníaco acuoso '880' (20 mL), que se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en metanol y se concentró en sílice ultrarrápida al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, que se eluyó con amoníaco acuoso '880':metanol:diclorometano (1:10:89) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 5,8 g, 60% puro. Se utilizó en bruto.

m/z 309 (M+H)⁺ (APCI).

c) (9-(2-Fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-(pentan-3-il)tiazol-4-il)metanona



Se agregó HATU (0,35 g) a una solución incolora de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-2-fluorofenil)etanol [Ejemplo 9, etapa b] (0,364 g), ácido 2-(pentan-3-il)tiazol-4-carboxílico [ácido carboxílico 3] (0,141 g) y trietilamina (0,30 mL) en DMF (10 mL), previamente enfriada en hielo-agua. La mezcla amarilla resultante se agitó en hielo-agua durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 1

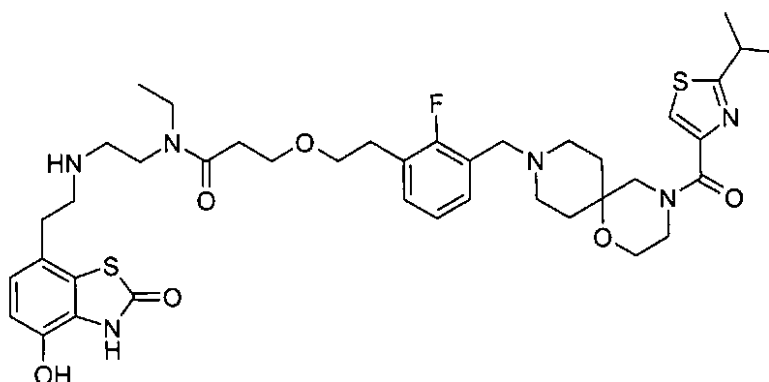
hora. La solución se vertió en una mezcla de agua y salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron en sílice ultrarrápida al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con trietilamina:metanol:diclorometano (1:2:97) para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,324 g.

m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (APCI).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las aminas y los ácidos carboxílicos adecuados utilizando métodos análogos a los descritos para los Ejemplos 13 a 15.

10 **Ejemplo 10**

Ditrifluoroacetato de *N*-Etil-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)propanamida



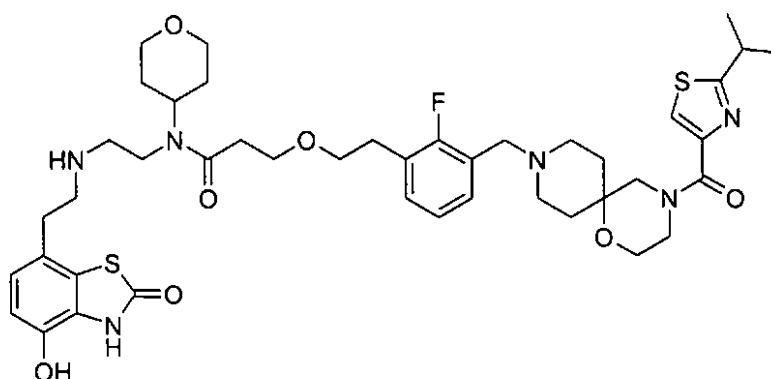
15 m/z 797 M^+ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,77 - 3,48 (m, 12H), 3,36 - 3,02 (m, 11H), 2,93 - 2,77 (m, 4H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,13 - 1,01 (m, 3H). No se observaron

20 cinco protones intercambiables.

Ejemplo 11

Ditrifluoroacetato de 3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida

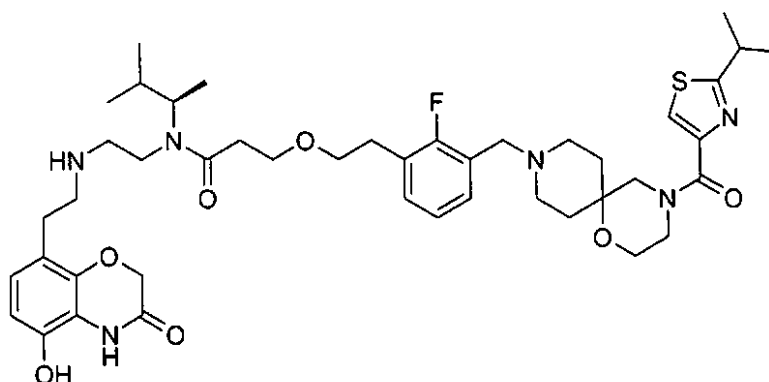


m/z 853 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 8,70 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,06 - 3,84 (m, 3H), 3,76 - 3,60 (m, 10H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 3,43 - 3,27 (m, 3H), 3,25 - 2,99 (m, 8H), 2,92 - 2,81 (m, 4H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 4H), 1,60 - 1,49 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 12

Ditrifluoroacetato de *R*-3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-*N*-(3-metilbutan-2-il)propanamida

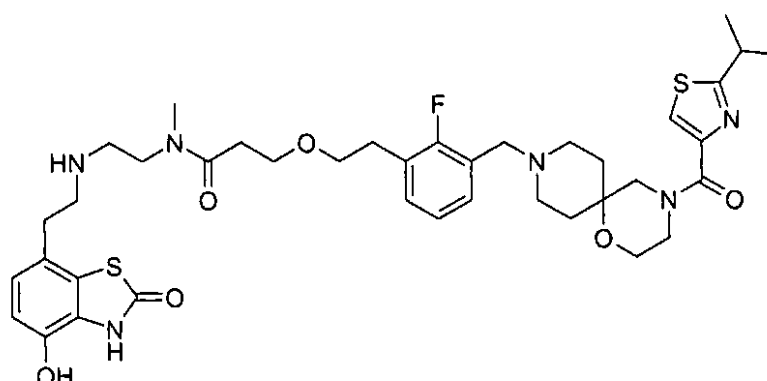


m/z 837 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,33 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 3,75 - 3,26 (m, 14H), 3,16 - 2,95 (m, 8H), 2,90 - 2,80 (m, 4H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,17 - 1,11 (m, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 3H), 0,82 - 0,74 (m, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 13

Ditrifluoroacetato de 3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-*N*-metilpropanamida

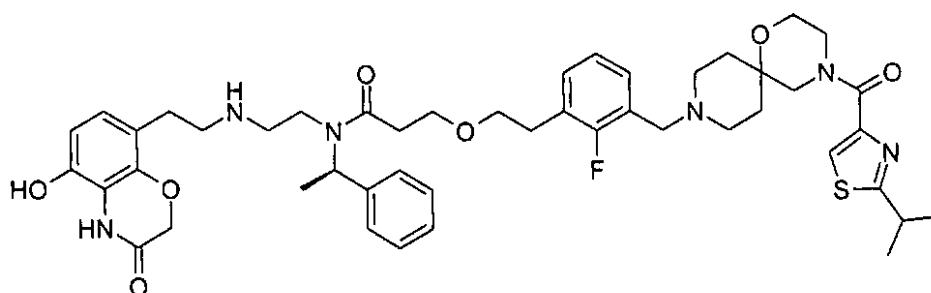


m/z 783 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 3,74 - 3,53 (m, 12H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,22 - 2,80 (m, 15H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 14

10 **Ditrifluoroacetato de (*R*)-3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-*N*-(1-feniletil)propanamida**

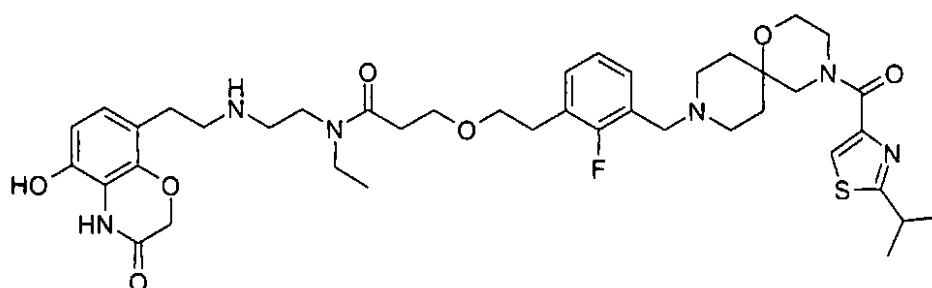


15 m/z 871 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,33 (s, 1H), 8,73 - 8,24 (m, 2H), 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,48 - 7,13 (m, 9H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,50 - 5,12 (m, 1H), 4,50 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,79 - 2,66 (m, 28H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 3H), 1,41 - 1,29 (m, 6H).

20 **Ejemplo 15**

Ditrifluoroacetato de *N*-Etil-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

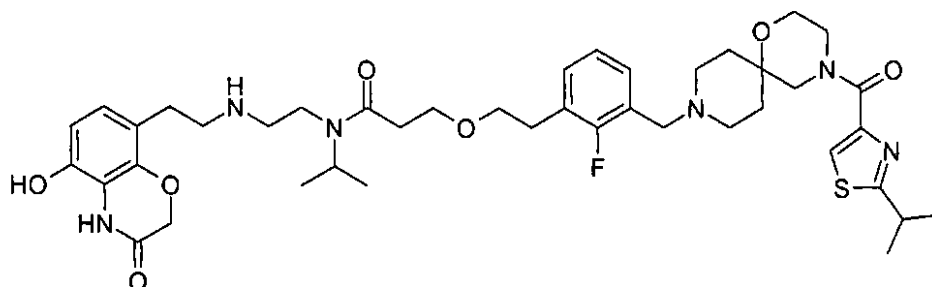


m/z 795 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,39 - 9,33 (m, 1H), 8,54 - 8,24 (m, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 6,52 - 6,45 (m, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,66 - 2,80 (m, 27H), 2,57 - 2,49 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 6H), 1,14 - 1,04 (m, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 16

10 Ditrifluoroacetato de 3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-*N*-isopropilpropanamida

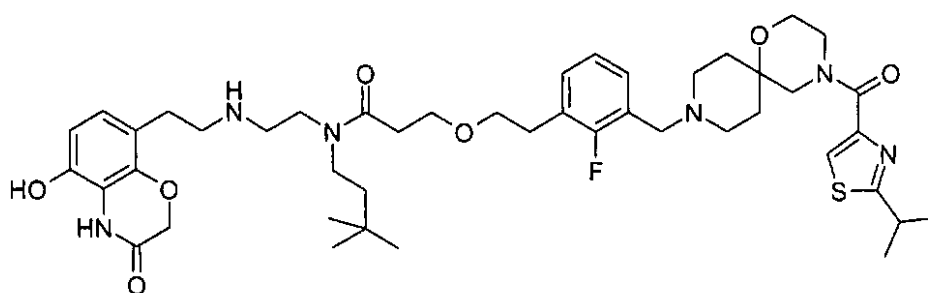


m/z 809 M^+ (MultiModo+).

15 ^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,41 - 9,26 (m, 1H), 8,73 - 8,33 (m, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 6,55 - 6,45 (m, 1H), 4,62 - 4,48 (m, 2H), 4,31 - 2,55 (m, 30H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 6H), 1,21 - 1,05 (m, 6H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 17

20 Ditrifluoroacetato de *N*-(3,3-DimetilButil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

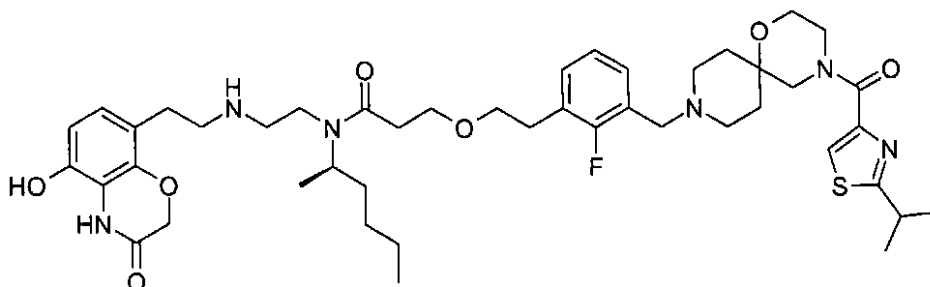


m/z 851 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,69 - 6,60 (m, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,25 - 3,95 (m, 1H), 3,76 - 2,77 (m, 30H), 2,01 - 1,86 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 8H), 0,91 (s, 9H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 18

Ditrifluoroacetato de (*R*)-3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(hexan-2-il)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

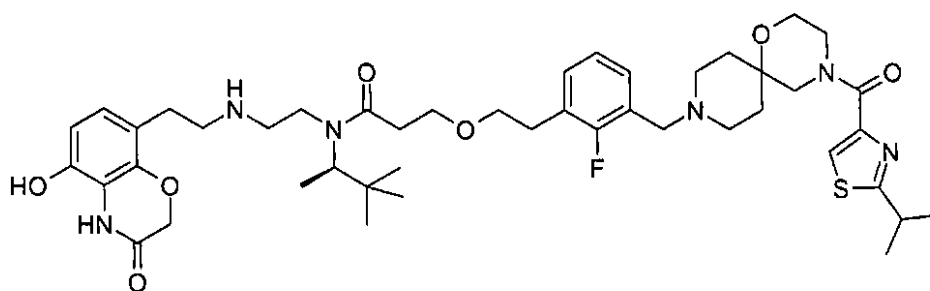


m/z 851 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,38 - 9,29 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 6,54 - 6,44 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,95 - 2,79 (m, 26H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,52 - 1,07 (m, 15H), 0,93 - 0,81 (m, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 19

Ditrifluoroacetato de (*R*)-*N*-(3,3-Dimetilbutan-2-il)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

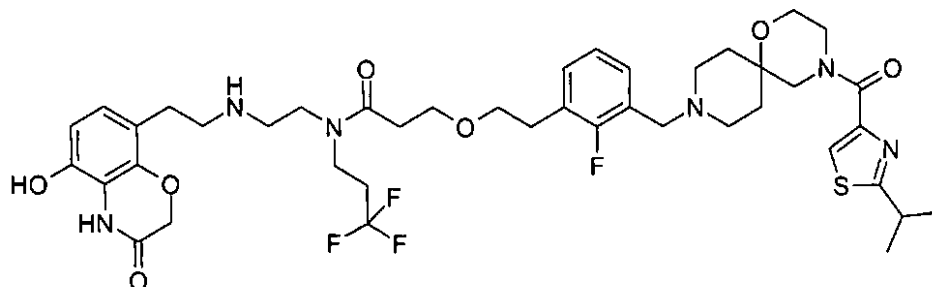


m/z 851 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 3,81 - 3,54 (m, 13H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 3,16 - 2,97 (m, 8H), 2,89 - 2,80 (m, 4H), 2,73 - 2,52 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,16 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 20

- 10 **Ditrifluoroacetato de 3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3,3,3-trifluoropropil)propanamida**

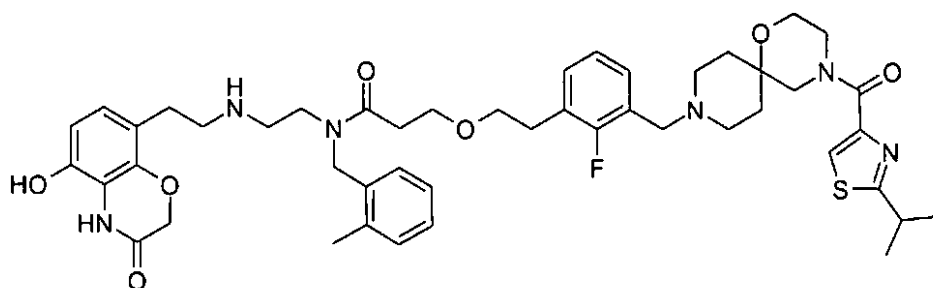


m/z 863 M^+ (MultiModo+).

- 15 ^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,35 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 3,75 - 2,80 (m, 29H), 2,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

- 20 **Ejemplo 21**

Ditrifluoroacetato de 3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(2-metilbencil)propanamida

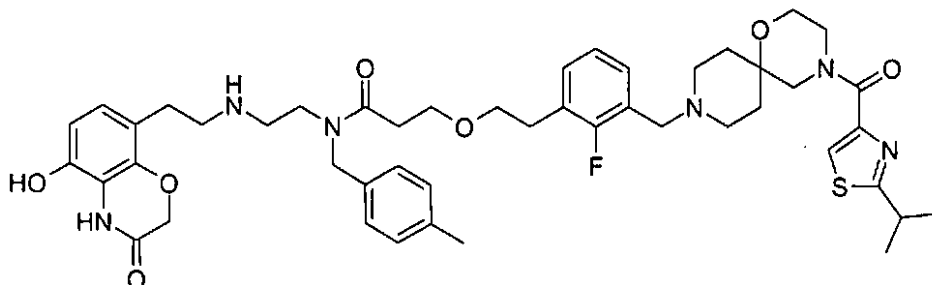


m/z 871 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,35 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 4H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H),
 5 4,55 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 3,74 - 3,50 (m, 14H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 8H), 2,88 - 2,78 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 22

Ditrifluoroacetato de 3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-*N*-(4-metilbencil)propanamida

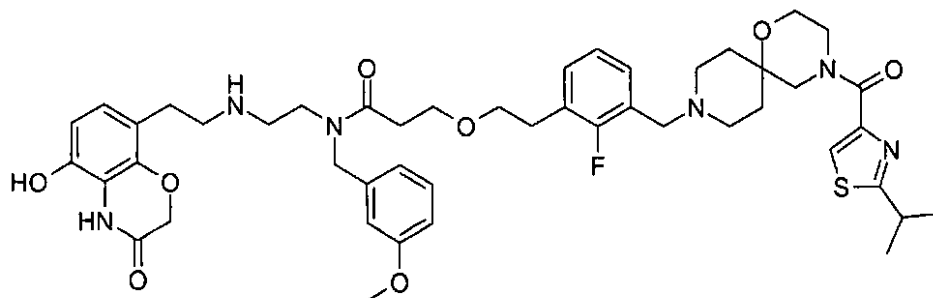


m/z 871 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,35 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 5H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 3,81 - 2,57 (m, 27H), 2,28 (s, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 2H), 1,42 - 1,31 (m, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 23

Ditrifluoroacetato de 3-(2-Fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-*N*-(3-metoxibencil)propanamida

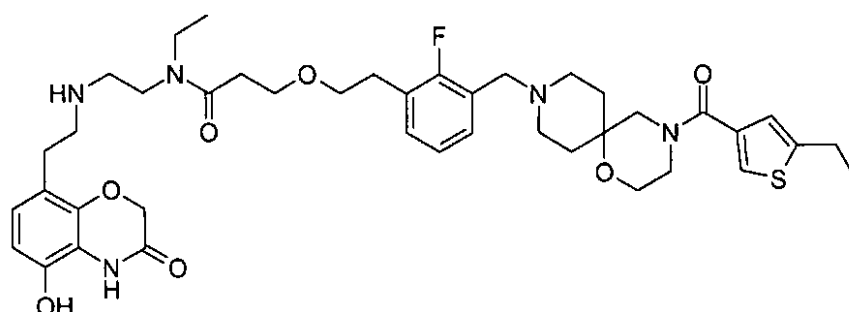


m/z 887 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 4H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 3,80 - 2,58 (m, 30H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 24

Ditrifluoroacetato de *N*-Etil-3-(3-((4-(5-etiltiofena-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

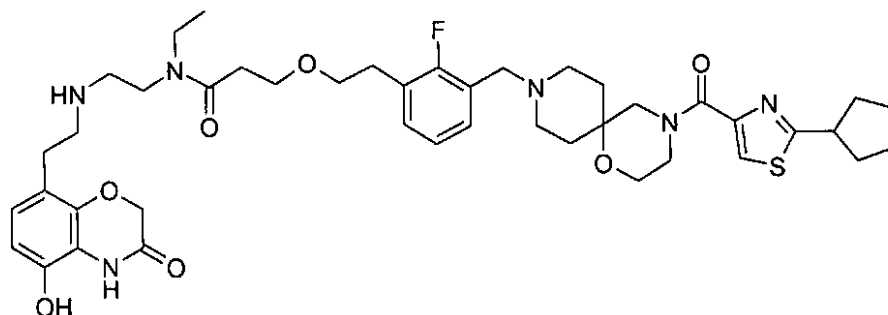


m/z 780 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,39 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 6H), 3,56 - 3,50 (m, 4H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,14 - 3,05 (m, 6H), 2,90 - 2,77 (m, 6H), 2,55 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,12 - 1,02 (m, 3H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 25

Ditrifluoroacetato de 3-(3-((4-(2-Ciclopentiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-fluorofenetoxi)-*N*-etil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida



m/z 821 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H),

4,27 (s, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 12H), 3,56 - 3,28 (m, 5H), 3,14 - 3,03 (m, 6H), 2,91 - 2,79 (m, 4H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,83 - 1,62 (m, 8H), 1,11 - 1,05 (m, 3H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Los Ejemplos 10 a 25 se prepararon utilizando los siguientes ácidos carboxílicos y aminas:

5

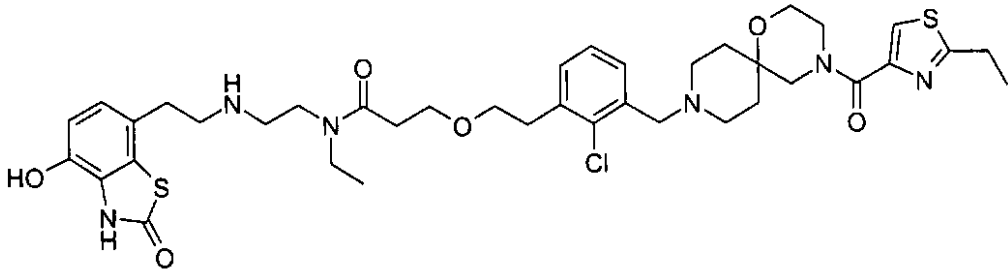
Número de ejemplo	Ácido carboxílico	Amina
10	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 1]
11	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 1
12	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 2
13	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -metil-2,2-dimetoxietanamina
14	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	(<i>R</i>)-2,2-dimetoxi- <i>N</i> -(1-feniletil)etanamina [Nota 2]
15	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 1]
16	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 3
17	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 4
18	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)hexan-2-amina [Nota 3]
19	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 5
20	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 7
21	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	2,2-dimetoxi- <i>N</i> -(2-metilbencil)etanamina [Nota 4]
22	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	2,2-dimetoxi- <i>N</i> -(4-metilbencil)etanamina [Nota 4]

23	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	2,2-dimetoxi- <i>N</i> -(3-metoxibencil)etanamina [Nota 4]
24	Ácido 5-etiltiofena-3-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 1]
25	Ácido carboxílico 2	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 1]

- Nota 1: US 2707186.
Nota 2: WO 2005085226.
Nota 3: WO 2008075025.
5 Nota 4: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, 19, 2185.

Ejemplo 26

Ditrifluoroacetato de 3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
10 **dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)propanamida**



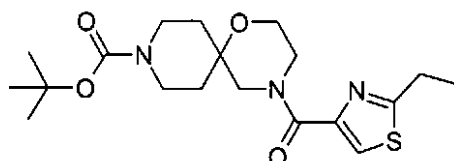
Se agregó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,51 g) a una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-
(2,2-dimetoxietil)-*N*-etilpropanamida (0,35 g) en THF (5 mL) y la mezcla resultante se
15 agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La solución se agregó a una suspensión de
hidrocloruro de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxibenczo[d]tiazol-2(3H)-ona [Org. Proc. Res. Dev.
2004, 8(4), 628] (0,20 g) y bicarbonato de sodio (0,29 g) en una mezcla de NMP (2 mL) y
agua (0,2 mL). La solución turbia resultante se agitó durante 10 min, se agregó
triacetoxiborohidruro de sodio (0,34 g) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La
20 mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 mL) y solución saturada de
bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con un 10% de salmuera
(2 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó
mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 97,25:2,5:0,25 a
92,3:7:0,7 diclorometano:metanol:amoníaco acuoso '880'. Las fracciones que contenían el
25 producto se combinaron y se evaporaron. La goma resultante se purificó adicionalmente

mediante HPLC preparativa (Gemini™ NX, Gradiente: 27-62% de metanol en 0,1% de TFA acuoso). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento 0,17 g. m/z 799 M^+ (MultiModo+).

¹H NMR (500 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 11,35 (s, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 3,75 - 2,54 (m, 30H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 3H), 1,16 - 1,03 (m, 3H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

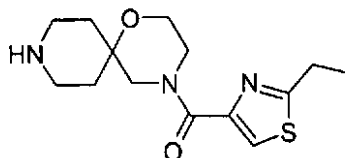
La 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-etilpropanamida utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

a) 4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *tert*-butilo



Se agregó T3P (1,6M en THF, 51 mL) por goteo a una suspensión agitada de hidrocloreto de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *tert*-butilo [WuXi PharmaTech] (18 g), ácido 2-etiltiazol-4-carboxílico [ácido carboxílico 1] (12,0 g) y trietilamina (52 mL) en DMF (120 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con un 10% de salmuera, un 30% de salmuera y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el solvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento 24 g. m/z 340 ($M-tBu+H$)⁺ (APCI).

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

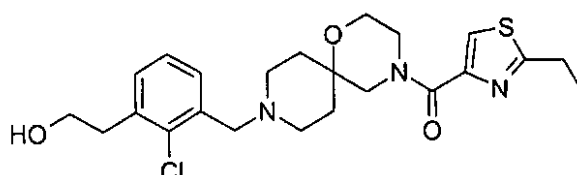


Se agregó ácido trifluoroacético (20 mL) a una solución de 4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo 26, etapa a] (24 g) en diclorometano (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (50 mL) y se concentró al vacío. El residuo se

disolvió en diclorometano (50 mL). Se agregó TFA (50 mL) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con tolueno (50 mL), se concentró al vacío, el residuo se trituró con éter y el sólido precipitado recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 28 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 3,81 - 3,51 (m, 6H), 3,18 - 2,91 (m, 6H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

c) (9-(2-Cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-etiltiazol-4-il)metanona



10

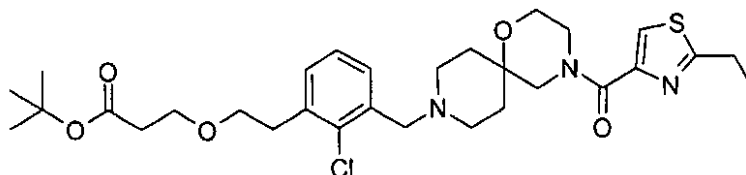
A una suspensión de 2-cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído [Intermediario aromático 11] (1,5 g) y trifluoroacetato de (2-etiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 26, etapa b] (4,25 g) en tetrahidrofuran (50 mL) se agregó trietilamina (2,5 mL) en una porción. La mezcla se agitó durante 0,5 h, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,58 g) en una porción y la solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando 95:5 acetato de etilo:triethylamina como solvente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 3,40 g.

20

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,89 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,35 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,02 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 4H), 1,75 - 1,67 (m, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

25

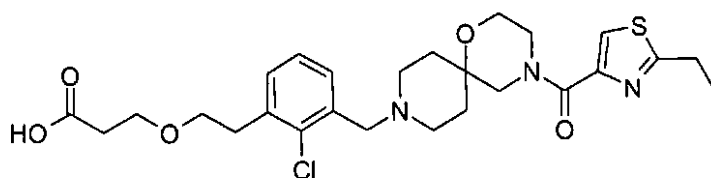
d) 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo



30

Se agregó Triton-B (40% en agua, 0,94 mL) a una solución de (9-(2-cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-etiltiazol-4-il)metanona [Ejemplo 26, etapa c] (3,2 g) y acrilato de terc-butilo (1,5 mL) en acetonitrilo (1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 1:1:0,05 acetato de etilo:isohexano:triethylamina a 95:5 acetato de etilo:triethylamina para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 3,2 g. m/z 592 M^+ (APCI).

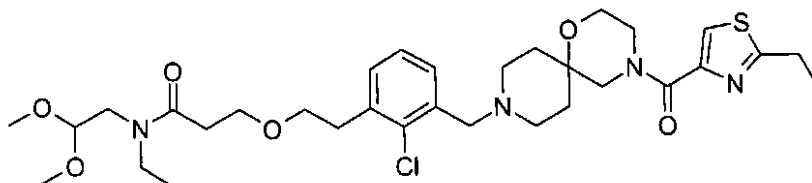
e) Ácido 3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico



Se agregó TFA (10 mL) a una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo [Ejemplo 26, etapa d] (3,1 g) en DCM (30 mL), la mezcla resultante se agitó durante 2 h y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con más acetato de etilo (2 x 100 mL). La fase acuosa se acidificó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento 2,7 g.

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,92 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,56 (m, 12H), 3,12 - 2,92 (m, 8H), 2,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,01 - 1,73 (m, 4H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

f) 3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2,2-dimetoxietil)-N-etilpropanamida



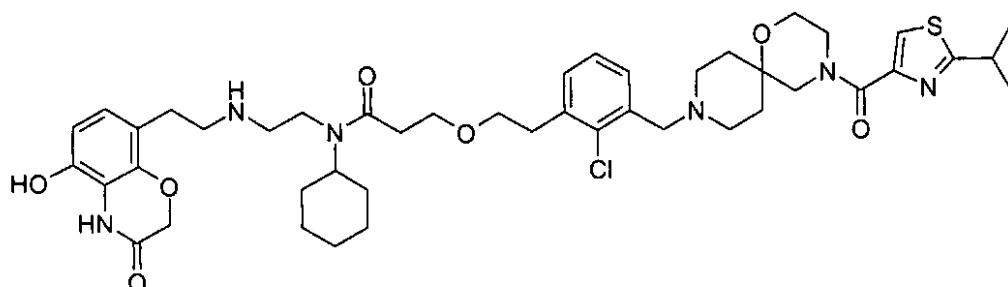
Se agregó HATU (1,06 g) a una solución de ácido 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 26, etapa e] (0,75 g), base de Hunig (1,22 mL) y *N*-etil-2,2-dimetoxietanamina [US 2707186] (0,37 g) en DMF (5 mL). La solución oscura resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 mL) y

un 20% de salmuera (25 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con un 20% de salmuera (2 x 25 mL). La solución orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, elución de gradiente isohexano:triethylamina 95:5 a acetato de etilo:triethylamina 95:5. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 0,70 g.

m/z 651 M^+ (APCI).

Ejemplo 27

**Ditrifluoroacetato de 3-(2-Cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-
10 diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-
dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida**



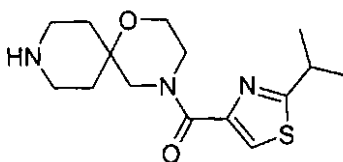
Se agregó monohidrato de ácido p-Toluenosulfónico (0,29 g) a una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)propanamida (0,22 g) en DCM (5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se agregó a una suspensión de hidrocloreuro de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [WO 2008075025] (0,11 g) y bicarbonato de sodio (0,17 g) en una mezcla de NMP (2 mL) y agua (0,2 mL) y la solución turbia resultante se agitó durante 10 min. Se agregó ácido acético (0,018 mL), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,16 g) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre 2-metiltetrahidrofuran (15 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con un 10% de salmuera (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 97,25:2,5:0,25 a 92,3:7:0,7 diclorometano:metanol:amoníaco acuoso '880'. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. La goma resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 35-60% de metanol en 0,2% de TFA acuoso). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se trituraron con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,037 g.

m/z 865 M^+ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,40 (br s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,26 (br s, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 11H), 3,51 - 2,93 (m, 13H), 2,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 4H), 1,68 - 1,56 (m, 4H), 1,50 - 1,23 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron tres protones intercambiables.

La 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

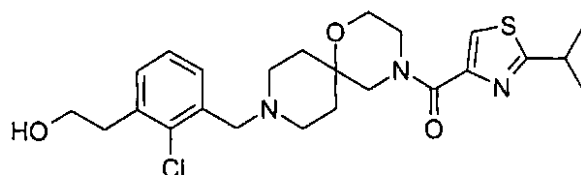
10 **a) Hidrocloruro de (2-Isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona**



Una solución de 2-isopropiltiazol-4-Ácido carboxílico (12 g) e hidrocloruro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo [WuXi PharmaTech] (20 g) en 2-
15 metiltetrahidrofuran (140 mL) se enfrió en hielo-agua y se trató con trietilamina (47 mL), seguido de T3P (1,6M en THF, 54 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó agua (140 mL), agitándose, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (80 mL) y se concentró a un volumen de (~100 mL) bajo
20 presión reducida utilizando una temperatura de <30°C. Se agregó IPA (75 mL) y la mezcla se concentró a un volumen de (~100 mL). Se agregó más IPA (75 mL) y la mezcla se volvió a concentrar a un volumen de (~100 mL). Una solución de cloruro de hidrógeno en IPA (~6M, 81 mL) se agregó enfriando en hielo-agua, se calentó la mezcla hasta 40°C y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE (34
25 mL) y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante sólido se eliminó mediante filtración y secó en un horno de vacío a 55°C durante la noche. Rendimiento 20,5 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8,88 (d, J = 41,0 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 3,86 - 3,46 (m, 6H), 3,32 (quinteto, J = 6,7 Hz, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,85 (m, 2H), 1,96 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,81 - 1,55 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

30 **b) (9-(2-Cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona**

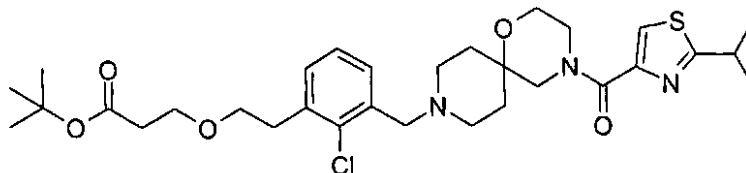


Se preparó mediante el método del Ejemplo 26, etapa c utilizando hidrocloreuro de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 27, etapa a] (1,37 g) en lugar de trifluoroacetato de (2-etiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-

5 diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona y 2-metiltetrahidrofuran (50 mL) en lugar de tetrahidrofuran. Rendimiento 1,00 g.

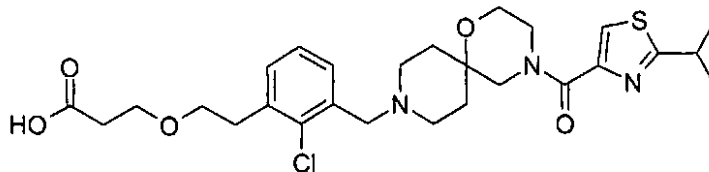
¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO 90°C) δ 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,36 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,32 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 1,91 (quinteto, J = 7,5 Hz, 1H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

c) 3-(2-Cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)methyl)fenetoxi)propanoato de *terc*-butilo



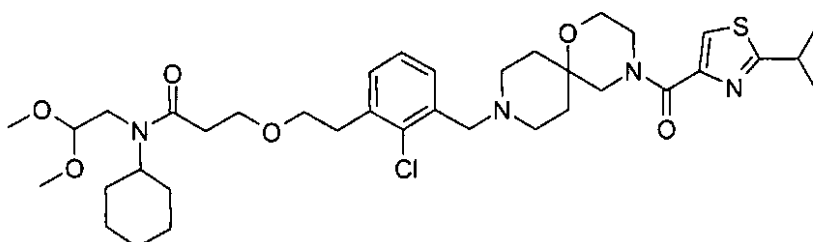
15 Se preparó mediante el método del Ejemplo 7, etapa c utilizando (9-(2-cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona [Ejemplo 27, etapa b] (1,0 g) en lugar de (9-(2-fluoro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona. Rendimiento 0,93 g. m/z 606 M⁺ (APCI).

20 d) Ácido 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)methyl)fenetoxi)propanoico



Se preparó mediante el método del Ejemplo 7, etapa d, utilizando 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)methyl)fenetoxi)propanoato de *terc*-butilo [Ejemplo 27, etapa c] (0,93 g) en lugar de 3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)methyl)fenetoxi)propanoato de *terc*-butilo. Rendimiento 0,76 g. m/z 550 M⁺ (APCI).

e) 3-(2-Cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)propanamida



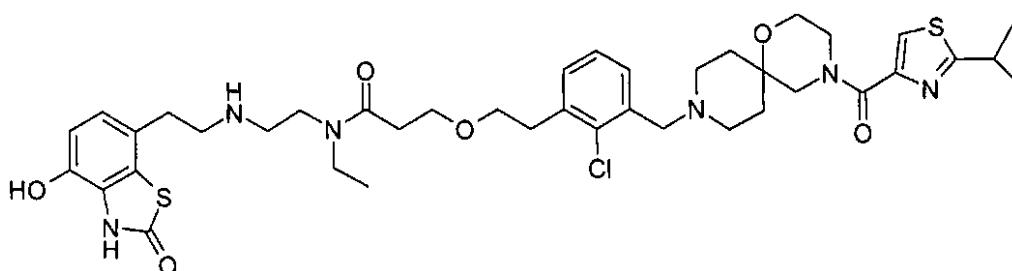
Se preparó mediante el método del Ejemplo 7, etapa e, utilizando ácido 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 27, etapa d] (0,28 g) en lugar de ácido 3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico y *N*-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [WO 2008075025] (0,10 g) en lugar de *N*-(2,2-dimetoxietil)cicloheptanamina. Rendimiento 0,11 g.

m/z 719 M^+ (APCI).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las aminas y los ácidos carboxílicos adecuados utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.

Ejemplo 28

Ditrifluoroacetato de 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)propanamida



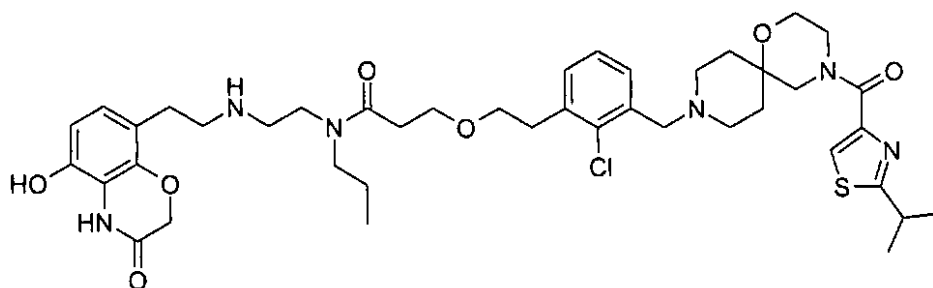
m/z 813 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,50 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,32 (br s, 2H), 3,78 - 3,59 (m, 10H), 3,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,44 - 3,24 (m, 5H), 3,22 - 3,04 (m, 6H), 2,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 29

Ditrifluoroacetato de 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-*N*-propilpropanamida



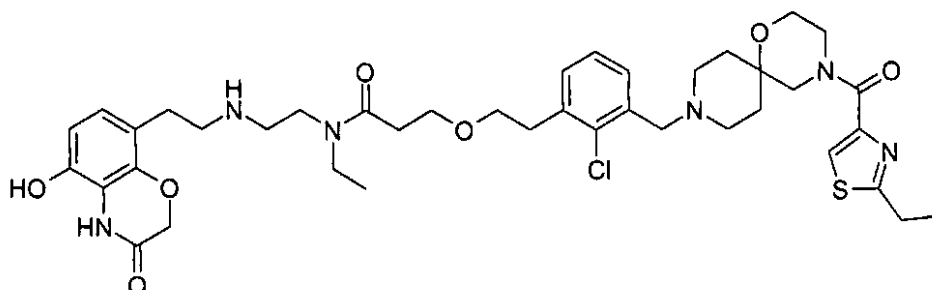
m/z 825 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,33 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 10H), 3,56 - 3,51 (m, 3H), 3,34 - 3,21 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 8H), 2,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

10

Ejemplo 30

Ditrifluoroacetato de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-etil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida



15

m/z 797 M^+ (MultiModo+).

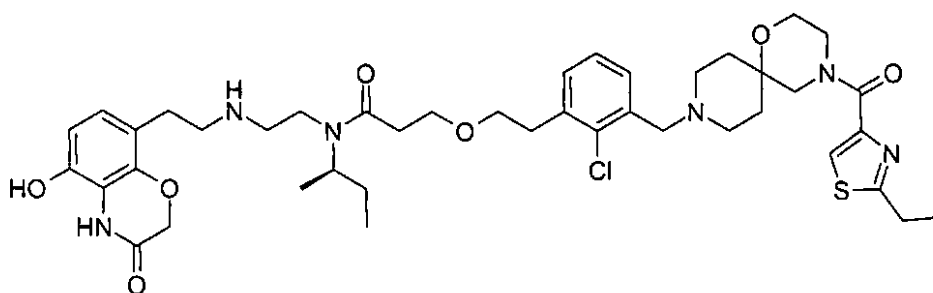
^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 6,68 - 6,63 (m, 1H), 6,50 - 6,45 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,72 - 2,96 (m, 26H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 3H), 1,15 - 1,04 (m, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

20

Ejemplo 31

Ditrifluoroacetato de (*R*)-*N*-sec-butil-3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

25

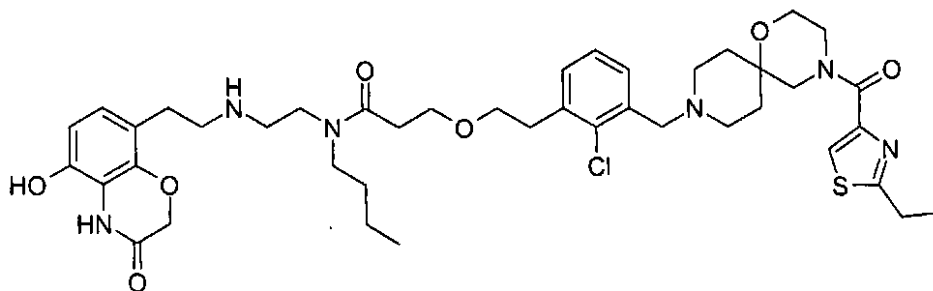


m/z 825 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,34 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 3H), 4,41 (s, 3H), 3,73 - 3,62 (m, 10H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 3,23 - 3,09 (m, 6H), 3,07 - 2,97 (m, 6H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,48 (quinteto, J = 7,3 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

10 Ejemplo 32

Ditrifluoroacetato de *N*-butil-3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

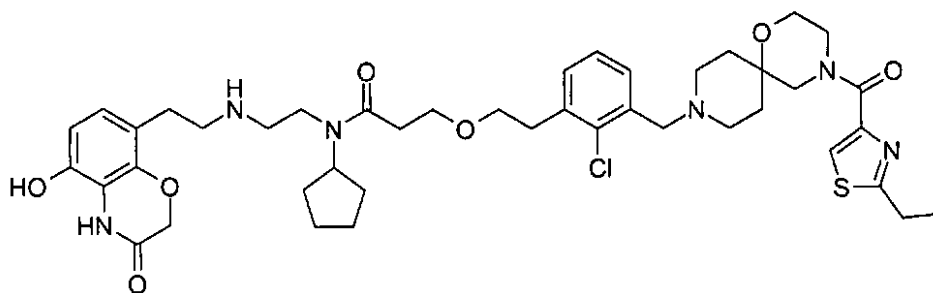


15 m/z 825 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,34 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 10H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 3,21 - 3,06 (m, 8H), 3,04 - 2,97 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 5H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 33

Ditrifluoroacetato de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-ciclopentil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

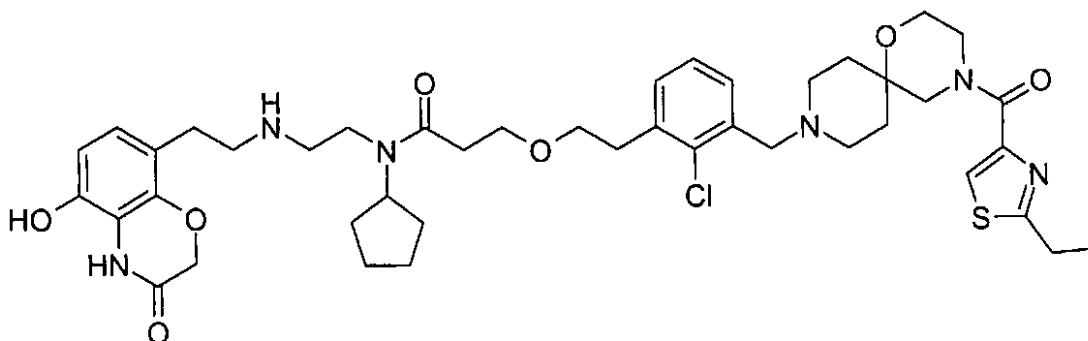


m/z 837 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,34 - 4,16 (m, 2H), 3,74 - 2,96 (m, 25H), 2,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,02 - 1,41 (m, 12H), 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 33a

3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida, sal de sulfato



A una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida (9,6 g) en THF (80 mL) y NMP (8,0 mL) se agregó ácido tósico. Se agitaron H_2O (13,25 g) y la reacción a temperatura ambiente durante 30 mins.

Mientras tanto, a una solución de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, HCl (4,09 g) en NMP (48,0 mL) y agua (4,8 mL) se agregó bicarbonato de sodio (7,84 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 mins.

La solución anterior de aldehído se agregó a la solución de amina, la reacción se agitó durante 15mins y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (8,86 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 mins.

La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300mL) y se lavó con bicarbonato de sodio sat (2x300mL) y salmuera. La solución de acetato de etilo se evaporó al vacío. El

producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con DCM (300mL) seguido de un 6-9% de NH_3 7N /metanol en diclorometano para proporcionar 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida (4,90 g).

A una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida (4,9 g) en etanol (50 mL) se agregó ácido sulfúrico (0,5 Molar ac.) (10,62 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min.

Se evaporó la mezcla de reacción al vacío a aprox. 5-10ml, se agregó MeCN y el solvente se evaporó (x2) para proporcionar un sólido blanco 5,2g.

El material anterior (5,2g) se disolvió en MeOH (100mL), se agregaron cuentas de material cristalino (ver más abajo)* y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El sólido se filtró, se lavó con MeOH y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida, sal de sulfato (3,04 g) como un sólido blanco cristalino.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 837$ (calc=837) (MultiModo⁺)

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 9,96 - 9,90 (m, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 3H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 6,51 - 6,45 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,17 (quinteto, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,75 - 3,45 (m, 12H), 3,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 8H), 2,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,69 - 2,22 (m, 8H), 1,84 - 1,21 (m, 16H)

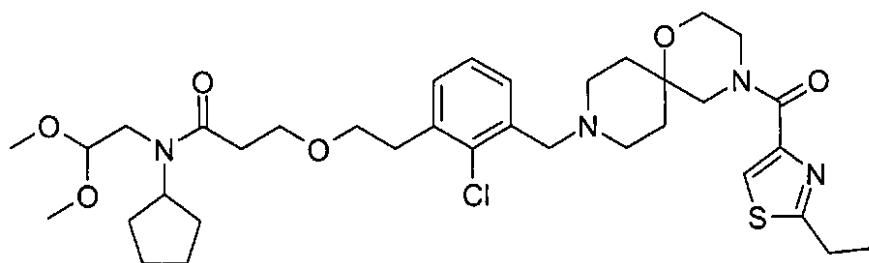
*Parte de la sal ditrifluoroacetato (1,05g) (Ejemplo 33) se repartió entre DCM (30mL) y bicarbonato de sodio saturado (30mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío para proporcionar 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida (0,82 g) como una espuma blanca.

A una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida (230 mg) en etanol (5 mL) se agregó ácido sulfúrico (0,5 Molar ac.) (0,549 mL). Después de 5 min la mezcla se evaporó al vacío y se hicieron azeótropos con MeCN (x2) para proporcionar un sólido

blanco (280mg).

Se disolvieron 50mg de este material en metanol (5mL) y se agregaron 15 mL de dietil éter durante 6 días bajo condiciones experimentales de difusión de vapor (utilizando dietil éter como antisolvente). El sólido cristalino (20mg) se recogió mediante filtración.

5 **3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida**

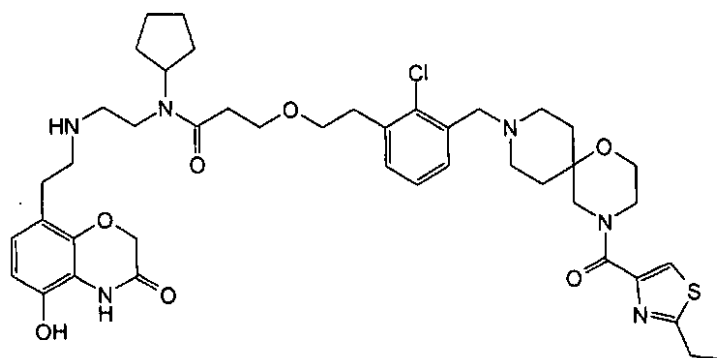


10 A una solución de ácido 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico (9,8 g) en DCM (100 mL) se agregó base de Hunig (9,58 mL). La reacción se agitó durante 10 mins antes de la adición de N-(2,2-dimetoxietil)ciclopentanamina (4,12 g) seguido de HATU (7,65 g). Después de 1h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (200mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (300mL) seguido de agua (300mL). La solución DCM se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con un 2 a 5% de 7N/NH₃/metanol en diclorometano para proporcionar 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida (12,0 g) como una goma amarillo pálido.

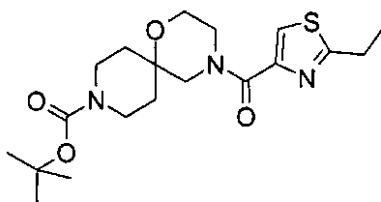
m/z = 691 [M+H]⁺

Ejemplo 33b

25 **3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida**



a) 4-(4-Etiltiazol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

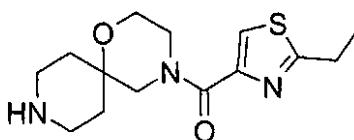


- 5 Una mezcla de hidrocloreuro de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (reactivo limitante) y ácido 4-etiltiazol-2-carboxílico (1 equivalente molar) se suspendió en DCM (4,5 volúmenes) y se enfrió a 16°C. Se agregó trietilamina (5 equivalentes molares) en porciones. La suspensión espesa se enfrió a 6°C y se agregó por goteo T3P (1,1 equivalentes molares de a 1,57M en THF) a 5-15°C durante 0,5hr. La
- 10 mezcla de reacción se dejó calentar a 22°C y se agitó a 22°C durante 2hr. La mezcla se diluyó con agua (6,5 volúmenes, 4°C exotermia) y la mezcla se agitó durante 10 mins; el acuoso se separó y se extrajo con DCM (4,5 volúmenes). Los extractos orgánicos combinados se lavaron solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (5,5 volúmenes) y una solución de 20% de salmuera (1,5 volúmenes). Los extractos orgánicos se secaron
- 15 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite marrón. Rendimiento: 96% del rendimiento teórico.

m/z $[M+H]^+=296$ -boc (calc=396) (MultiModo+)

- ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 4,08 - 3,51 (m, 10H), 3,22 (dd, $J = 15,0, 25,7$ Hz, 2H), 3,04 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 26,2$ Hz, 1H), 1,45 (s,
- 20 9H), 1,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

b) (2-Etiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona

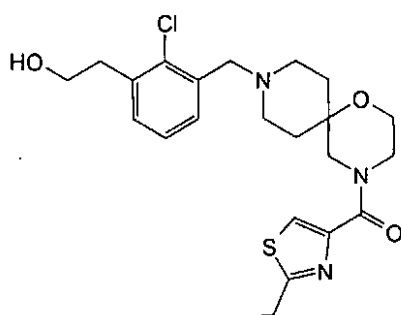


- A una solución de 4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (reactivo limitante) (etapa) en *i*PrOH (3 volúmenes) se agregó
- 25 cloruro de hidrógeno (2 equivalentes molares de una solución 5-6N en *i*PrOH). La mezcla de reacción se calentó, se agitó a 49 °C (interna) durante 18hr y se enfrió a 22°C. Se agregó TBME (4,3 volúmenes) y la suspensión se agitó a 22°C durante 3 días. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con TBME (3,5 volúmenes) y se secó al aire 2 días para proporcionar un sólido blanquecino. 95% del rendimiento teórico.

- 30 m/z $[M+H]^+=295$ (calc=295) (MultiModo+)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 1H), 3,82 - 3,50 (m, 8H), 3,14 - 2,86 (m, 8H), 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

c) (9-(2-Cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-etiltiazol-4-il)metanona

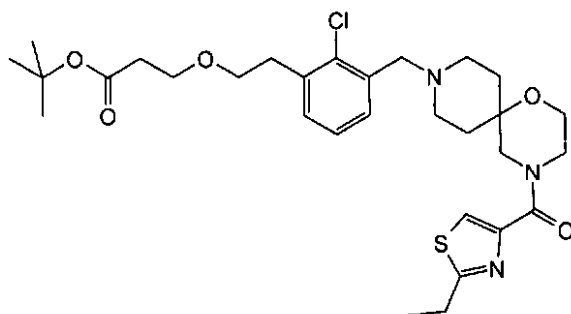


A una solución de 2-cloro-3-(2-hidroxietil)benzaldehído (1,1 equivalentes molares) en DCM (12 volúmenes) se agregó a (2-etiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona ((reactivo limitante) (etapa b). Se agregó trietilamina (2 equivalentes molares) y la mezcla se agitó durante 1,15 hr. Se agregó por porciones triacetoxiborohidruro de sodio (2,5 equivalentes molares) durante 15 minutos manteniendo la temperatura bajo 25°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22,5hr. Se agregó lentamente solución de saturada acuosa bicarbonato de sodio (8 volúmenes) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1hr; el acuoso se separó y se extrajo con DCM (5,3 volúmenes). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de 20% de salmuera (5,3 volúmenes), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite marrón. 107% del rendimiento teórico.

m/z $[M+H]^+=465$ (calc=465) (MultiModo+)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,89 (dd, $J = 15,4, 22,0$ Hz, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,63 (d, $J = 11,9$ Hz, 3H), 3,04 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H), 2,49 (s, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 74,8$ Hz, 2H), 1,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

d) 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo



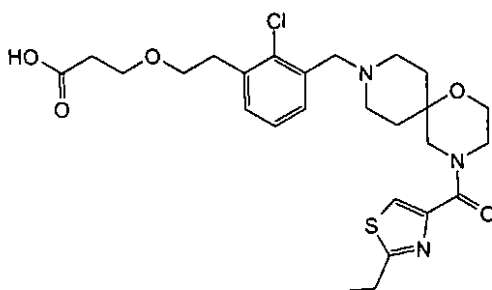
Se agregó triton-B (0,3 equivalentes molares de a 40% solución en agua) a una solución de (9-(2-cloro-3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-etiltiazol-4-il)metanona (reactivo limitante) (etapa c) y acrilato de terc-butilo (5 equivalentes molares)

en acetonitrilo (3,4 volúmenes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1hr. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (2 volúmenes) y 2-MeTHF (2 volúmenes). Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite marrón.

5 Rendimiento: 94% del rendimiento teórico.

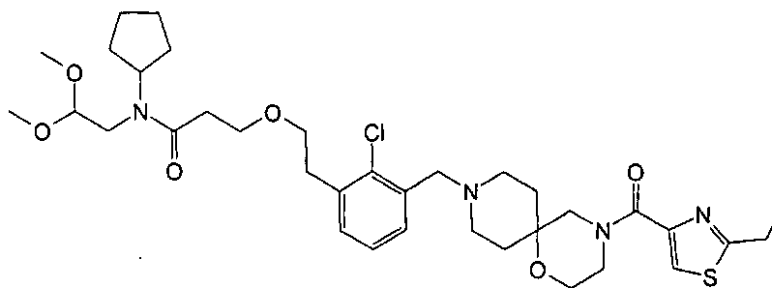
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 4,01 - 3,48 (m, 11H), 3,10 - 2,95 (m, 4H), 2,62 - 2,39 (m, 6H), 1,94 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 13H).

10 e) Ácido 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico



Una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo (reactivo limitante) (etapa d) en DCM (2,8 volúmenes) se enfrió a 5°C. Se agregó ácido trifluoroacético (10 equivalentes mola-
 15 res) durante 20 min (exotermia a 15°C). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18hr. Se agregó tolueno (3 volúmenes) y la mezcla se evaporó. La goma resultante se trituró con tolueno (2 x 1,5 volúmenes) y se evaporó para proporcionar una goma marrón. Rendimiento: 200% teórico, (se usó en bruto – indicó el ensayo NMR ~45% de pureza en peso con peso de TFA remanente en la goma)
 20 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 4,42 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 5,9, 10,6 Hz, 4H), 3,69 (dd, J = 6,2, 11,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 4H), 2,67 (dt, J = 5,8, 11,6 Hz, 1H), 2,49 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 1,98 (dd, J = 8,5, 19,8 Hz, 2H), 1,45 - 1,31 (m, 3H).

25 f) 3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida

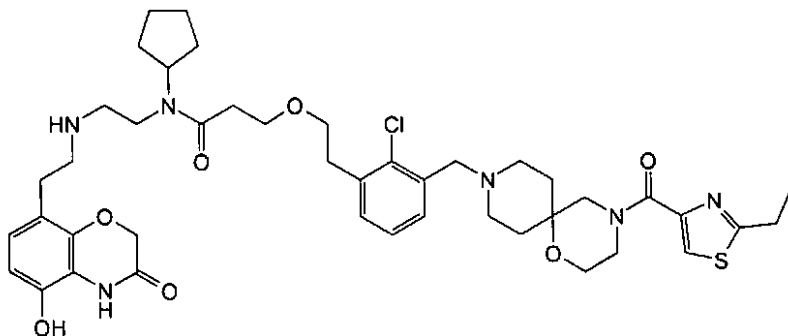


Una solución de ácido 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico (reactivo limitante) (etapa e) en DCM (6,4 volúmenes) se enfrió a 13°C. Se agregó trietilamina (15 equivalentes molares) durante 80 mins (exotermia de 5°C). Se agregó N-(2,2-dimetoxietil)ciclopentanamina (1,3 equivalentes molares) durante 5 mins (sin exotermia). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 mins a 22°C. Se agregó por porciones T3P (2 equivalentes molares de una solución 1,57M en THF) durante 10 mins (exotermia 8°C). La mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 1,5hr. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (4,2 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 5 mins. Las capas se repartieron y el acuoso se extrajo con DCM (1,4 volúmenes). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de 20% de salmuera (1,4 volúmenes), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de Si en columna (cartucho instantáneo de 1500g Biotage) producto eluido con 95% de DCM : 5% (9:1 MeOH: NH₃ac.) para proporcionar aceite amarillo. Rendimiento: 79% del rendimiento teórico.

m/z [M+H]⁺=691 (calc=691) (MultiModo+)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 1H), 7,15 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 3,99 - 3,52 (m, 12H), 3,45 - 3,36 (m, 8H), 3,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,11 - 2,97 (m, 4H), 2,70 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,63 - 2,36 (m, 4H), 1,93 - 1,32 (m, 16H)

g) 3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida



25

Una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida (reactivo limitante) (etapa f) en THF (9,5 volúmenes) se calentó hasta 40°C. Se agregó monohidrato del ácido P-toluenosulfónico (5 equivalentes molares) y la mezcla se mantuvo at 40°C durante 10 min. Se agregó lentamente una solución de bicarbonato de sodio (8 equivalentes molares) en agua (16 volúmenes) a la mezcla de

reacción. Una vez que la efervescencia cesó la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 16 volúmenes). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en NMP (4 volúmenes) y se agregó a una suspensión de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, HCl (1,2 equivalentes molares) en NMP (4 volúmenes), agua (0,4 volúmenes) y bicarbonato de sodio (3 equivalentes molares) que habían sido previamente agitados durante 3hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 mins. Se agregó en una porción triacetoxiborohidruro de sodio (3 equivalentes molares) y la mezcla se agitó durante 90 mins a temperatura ambiente. Se agregó lentamente a la mezcla de reacción una solución saturada de bicarbonato de sodio (16 volúmenes) (efervescencia y exotermia de 10 °C). Se agregó 2-MeTHF (16 volúmenes). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF (16 volúmenes). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua que contenía bicarbonato de sodio (pH8) (2 x 16 volúmenes de una solución de 15 g bicarbonato de sodio en 2000 mL agua). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de sílice (columna instantánea Biotage de 750g) gradiente de elución de 1% de amoníaco / 3% de metanol en DCM aumentando a 1% de amoníaco/ 5% de metanol en DCM para eluir el producto. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar una espuma crocante color blanco apagado. Rendimiento: 33% del rendimiento teórico.

m/z [M+H]⁺=837 (calc=837) (MultiModo⁺)

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 7,3, 14,7 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 4,29 - 4,13 (m, 1H), 3,71 - 3,49 (m, 12H), 3,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 7H), 2,71 - 2,29 (m, 12H), 1,67 (d, J = 14,9 Hz, 6H), 1,51 (d, J = 23,5 Hz, 6H), 1,33 (dd, J = 6,0, 7,5 Hz, 3H).

h) 3-(2-Cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida. Sal monohidrato del ácido sulfúrico.

Una solución de 3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida (reactivo limitante) (etapa g) 37,85 g, 45,20 mmol) en metanol (6 volúmenes) se calentó hasta 50°C y se agregó por goteo ácido sulfúrico (1 equivalente molar) en metanol (6 volúmenes) durante 10 mins. Se agregaron cuentas a la mezcla y se agitó a 50°C durante 1 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 2hrs y se agitó durante 18hrs. El precipitado se recogió

mediante filtración y se secó en el horno bajo vacío (sin calentar) para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 76 % del rendimiento teórico.

m/z [M+H]⁺=837 (calc=837) (MultiModo+)

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,43 - 7,16 (m, 3H), 6,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,59 - 4,36 (m, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 27,8, 53,1 Hz, 12H), 3,37 (dd, J = 9,0, 16,1 Hz, 6H), 3,11 - 2,89 (m, 8H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,38 (dd, J = 33,4, 51,6 Hz, 4H), 1,83 - 1,38 (m, 12H), 1,32 (s, 3H).

Los ejemplos 28 a 33a se prepararon utilizando los siguientes ácidos carboxílicos y aminas:

Número de ejemplo	Ácido carboxílico	Amina
28	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	N-etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 1]
29	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	N-(2,2-dimetoxietil)propan-1-amina [Nota 2]
30	Ácido carboxílico 1	N-etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 1]
31	Ácido carboxílico 1	(R)-N-(2,2-dimetoxietil)butan-2-amina [Nota 3]
32	Ácido carboxílico 1	N-(2,2-dimetoxietil)butan-1-amina [Nota 4]
33, 33a	Ácido carboxílico 1	Amina 6

Nota 1: US 2707186.

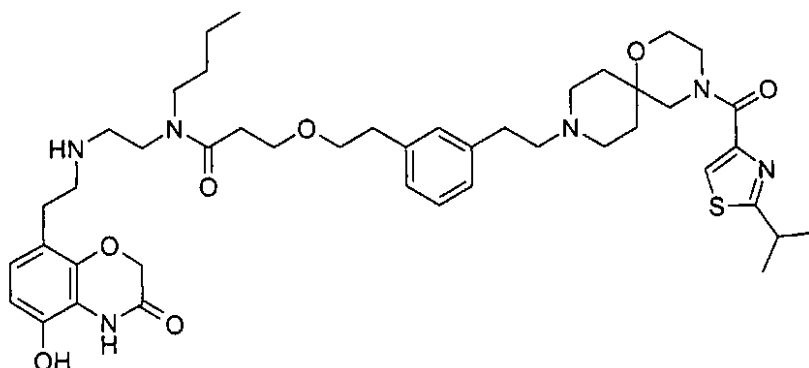
Nota 2: Liebigs Annalen der Chemie 1979, 11, 1818.

Nota 3: WO 2008075025.

5 Nota 4: J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6), 2272.

Ejemplo 34

Ditrifluoroacetato de N-butil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



10

Se disolvió N-butil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (0,45 g) en tetrahidrofuran (10 mL) y se agregó ácido tósico (0,28 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se agregó a una mezcla de hidrocloreto de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [WO 2008075025] (0,245 g) y bicarbonato de sodio (0,20 g) en NMP (4 mL) y agua (0,5 mL) y se agitó durante 15 minutos. Se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (0,35 g) y ácido acético (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando un 8% de metanol en diclorometano que contenía un 1% de amoníaco acuoso '880' como solvente. La purificación adicional mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 33-68% de metanol en 0,1% de TFA acuoso) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,194 g.

20 m/z 819 M⁺ (MultiModo+).

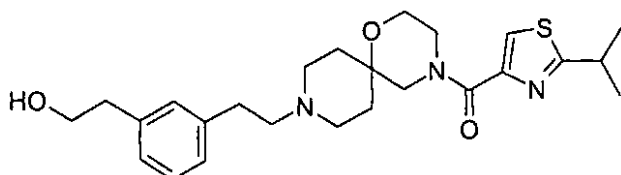
25

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,44 - 9,34 (m, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,68 - 6,63 (m, 1H), 6,51 - 6,45 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,73 - 3,48 (m, 14H), 3,37 - 2,52 (m, 20H), 2,15 - 1,41 (m, 6H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,32 - 1,25 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). No se observaron dos protones intercambiables.

30

La N-Butil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

a) (9-(3-(2-Hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

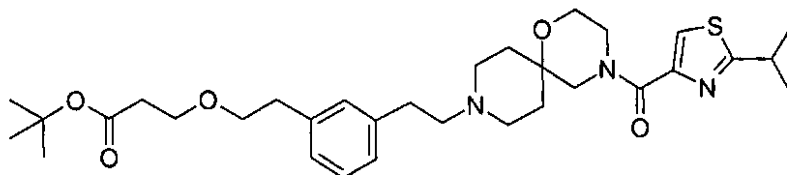


Una mezcla de hidrocloreto de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 27, etapa a] (10 g) y 2-(3-(2-bromoetil)fenil)etanol [Organometallics 2002, 21(20), 4217] (10 g) y carbonato de potasio (16 g) en acetonitrilo (600 mL) y agua (10 mL) se calentó a 60°C durante 36 horas. El solvente se decantó y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, utilizando un 5% de metanol acetato de etilo que contenía un 1% de trietilamina como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo.

Rendimiento 11 g.

m/z 458 (M+H)⁺ (APCI).

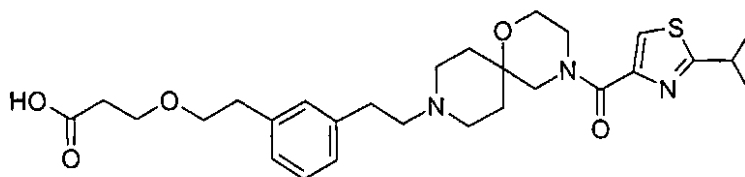
b) 3-(3-(2-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo



Se disolvió (9-(3-(2-Hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona [Ejemplo 34, etapa a] (2,4 g) en acetonitrilo (2 mL) y se agregó acrilato de terc-butilo (1,7 mL), seguido de hidróxido de benciltrimetilamonio (40% en agua, 0,72 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida eluyendo con un 3% de metanol en diclorometano que contenía un 1% de amoníaco acuoso '880' para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,7 g.

m/z 586 (M+H)⁺ (APCI).

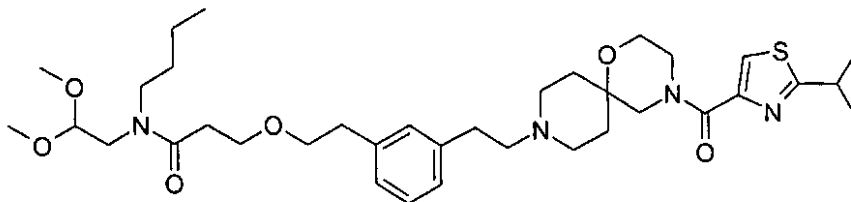
c) **Ácido 3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico**



Se agitó 3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo [Ejemplo 34, etapa b] (0,70 g) en diclorometano (8 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (2 mL). La solución se agitó durante 18 horas y los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,0 g.

m/z 530 (M+H)⁺ (APCI).

d) **N-Butil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida**



Se disolvieron ácido 3-(3-(2-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 34, etapa c] (0,50 g), base de Hunig (0,58 mL) y N-(2,2-dimetoxietil)butan-1-amina [J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6), 2272] (0,12 g) en diclorometano (10 mL). Se agregó HATU (0,33 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,45 g.

m/z 673 (M+H)⁺ (APCI).

Ejemplo 34a

Modificación de la sal de sulfato A de N-Butil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida.

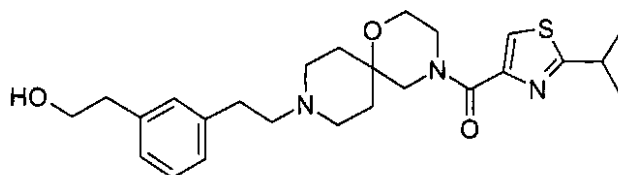
A una solución de N-butil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (100mg) (ver más abajo para preparación) en etanol (20mL) se agregó ácido sulfúrico (244 µL de solución 0,5M en agua). La mitad de la solución se dejó durante 16h y se recogió la modificación de la sal de

sulfato A de N-Butil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida mediante filtración. Rendimiento 5mg.

5 Se agregó monohidrato de ácido tósico (4,24 g) a una solución de N-butil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (3 g) en THF (30 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora temperatura ambiente. Se agregó NMP (1 mL) y la solución se agregó a una suspensión de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona HCl (1,636 g) y bicarbonato de sodio (3,00 g) en una mezcla de NMP (16 mL) y agua (1,6 mL) que se
10 había agitado durante 45 min. El recipiente donde estaba el aldehído se lavó con NMP (2mL), los lavados se agregaron a la suspensión y la solución turbia resultante se agitó durante 20 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,83 g) y la mezcla resultante se agitó durante 1hr.

15 La mezcla de reacción se repartió entre 2-metilTHF (200mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (150mL). Se agregó agua (~100mL) hasta que los precipitados se disolvieron. La mezcla se agitó durante 10 min (hasta que se detuvo la evolución gaseosa). La solución de 2-metil THF se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida eluyendo con un 8% de metanol en diclorometano con un 1% de amoníaco 880. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Esta goma se disolvió en etanol (30 mL) y se trató con 1 equiv de ácido
20 sulfúrico (a partir de una solución 0,5 molar acuosa). Los solventes se evaporaron y el residuo se hizo azeotrópico con acetonitrilo (x2). La goma resultante se disolvió en etanol (15 mL) y se implantó con la modificación de sulfato A (Ejemplo 34a, 10mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se filtró bajo nitrógeno y se lavó con etanol (5 mL) seguido de acetonitrilo (5 mL) seguido de éter (10 mL). Rendimiento 1,8 g.
25 m/z 819,4 (MultiModo+)

a) (9-(3-(2-Hidroxi)etil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



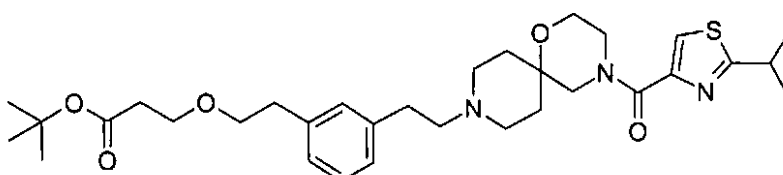
30

Una mezcla de hidrocloreuro de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 27, etapa a] (13,6 g) y 2-(3-(2-bromoetil)fenil)etanol [Organometallics 2002, 21(20), 4217] (13,51 g) y carbonato de potasio (21,7 g) en acetonitrilo (700 mL) y agua (13 mL) se calentó a 60°C durante 36 horas. El solvente se decantó y se evaporó bajo presión reducida. El

residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, utilizando un 5% de metanol acetato de etilo que contenía 1% trietilamina como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 13,2 g.

m/z 458 (M+H)⁺ (APCI).

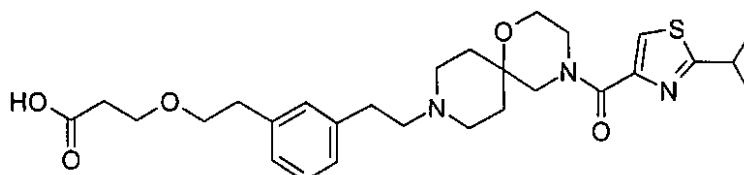
b) 3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo



(9-(3-(2-Hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona [Ejemplo 34a, etapa a] (13,2 g) se disolvió en acetonitrilo (20 mL) y se agregó acrilato de terc-butilo (8,13 g), seguido de hidróxido de benciltrimetilamonio (40% en agua, 3,93 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida eluyendo con un 5% metanol y un 1% trietilamina en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 13,2 g.

m/z 586 (M+H)⁺ (APCI).

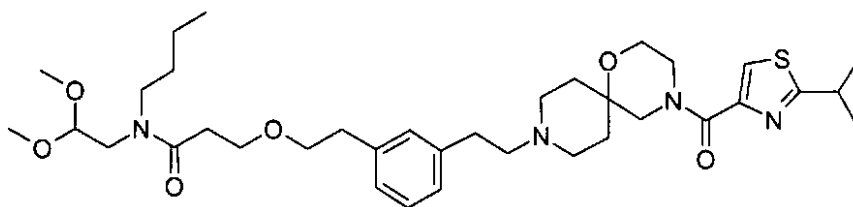
c) Sal trifluoroacetato del ácido 3-(3-(2-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico



3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo [Ejemplo 34a, etapa b] (13,2 g) se agitó en diclorometano (150 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (50 mL). La solución se agitó durante 1 hora. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetonitrilo y se evaporó la solución bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 14,4 g.

m/z 530 (M+H)⁺ (APCI).

d) N-Butil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



Se agregó T3P (15,67 mL de solución 1,57M en THF) por goteo durante 15 minutos a una
 5 solución agitada de sal trifluoroacetato del ácido 3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-
 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 34a, etapa c]
 (14,4 g) y N-(2,2-dimetoxietil)butan-1-amina [J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6), 2272] (3,97
 g) y trietilamina (21,83 mL) en DMF (180 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas
 y se repartió entre acetato de etilo y salmuera acuosa. La capa orgánica se lavó con
 10 salmuera acuosa (x2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó bajo
 presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 15,00 g.

m/z 673,4 (M+H)⁺

Ejemplo 34b

15 *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-
 (2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-
 il)etil)fenetoxi)propanamida

N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-
 (4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida,
 20 modificación A de la sal de sulfato, (Ejemplo 34a) (1,73 g) se disolvió en DCM/metanol, se filtró y
 se evaporó a sequedad. La goma resultante se repartió entre bicarbonato acuoso saturado (100 mL)
 y MeTHF recién destilado (150 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 mins. La capa
 orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio fresco (x2), se secó sobre sulfato de sodio, se
 filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una
 25 espuma. Rendimiento 1,2g.

m/z 819,4 (MultiModo+)

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,60
 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,66-3,56 (m, 10H), 3,31-3,20 (m, 5H), 2,74 (t, 2H),
 2,70-2,36 (m, 16H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,43 (s, 2H), 1,35 (d, 6H), 1,25-
 30 1,23 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). No se observaron 3 protones intercambiables.

Ejemplo 34c

Modificación de la sal de sulfato B de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-
 benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-
 diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (Ejemplo 34b)(0,1 g) en etanol (5 mL) se trató con ácido sulfúrico (0,244 mL de solución acuosa 0,5M). Los solventes se evaporaron al vacío reducido y el residuo se trituroó con dietil éter para proporcionar un sólido blanco.

Se suspendieron 10mg de este sólido en una mezcla de etanol y acetato de etilo (9:1, 1mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana. El sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar la modificación de la sal de sulfato B de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida como un sólido blanco. Rendimiento 3mg.

m/z 819,3 (M+H)⁺

Ejemplo 34d

Modificación de sal de sulfato C de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (Ejemplo 34b)(0,1 g) en etanol (5 mL) se trató con ácido sulfúrico (0,244 mL de solución acuosa 0,5M). Los solventes se evaporaron al vacío reducido y el residuo se trituroó con dietil éter para proporcionar un sólido blanco.

Se suspendieron 10 mg de este sólido en una mezcla de dioxano y acetato de etilo (9:1, 1mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana. El sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar la modificación de sal de sulfato C de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida como un sólido blanco. Rendimiento 3mg

m/z 819,3 (M+H)⁺

Ejemplo 34e

Modificación de la sal de sulfato D de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (Ejemplo 34b)(0,1 g) en etanol (5 mL) se trató con ácido sulfúrico (0,244 mL de solución acuosa 0,5M). Los solventes se evaporaron al vacío reducido y el residuo se trituroó con dietil éter para proporcionar un sólido blanco.

Se suspendieron 10 mg de este sólido en 1,4-dioxano (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 días. El sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar la modificación de la sal de sulfato D de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida como un sólido blanco. Rendimiento 3mg.

m/z 819,3 (M+H)⁺

Ejemplo 34f

Modificación de la sal de sulfato E de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (Ejemplo 34b)(0,1 g) en etanol (5 mL) se trató con ácido sulfúrico (0,244 mL de solución acuosa 0,5M). Los solventes se evaporaron al vacío reducido y el residuo se trituroó con dietil éter para proporcionar un sólido blanco.

Se suspendieron 10 mg de este sólido en una mezcla de Dioxano y DMF (9:1, 1mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 días. El sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar la modificación de la sal de sulfato E de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida como un sólido blanco. Rendimiento 3mg.

m/z 819,3 (M+H)⁺

Ejemplo 34g

Modificación de la sal de sulfato F de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (Ejemplo 34b)(0,1 g) en etanol (5 mL) se trató con ácido sulfúrico (0,244 mL de solución acuosa 0,5M). Los solventes se evaporaron al vacío reducido y el residuo se trituroó con dietil éter para proporcionar un sólido blanco.

Se suspendieron 10 mg de este sólido en una mezcla de metanol y acetonitrilo (9:1, 1mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana. El sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar la modificación de la sal de sulfato F de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-

isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida como un sólido blanco. Rendimiento 3mg.
 m/z 819,3 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 34h**

Modificación de la sal de sulfato G de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida
 10 (Ejemplo 34b)(0,1 g) en etanol (5 mL) se trató con ácido sulfúrico (0,244 mL de solución acuosa 0,5M). Los solventes se evaporaron al vacío reducido y el residuo se trituró con dietil éter para proporcionar un sólido blanco.

Se disolvieron 10 mg de este sólido en agua de reflujo (~0,2mL) y se agregó acetonitrilo (~4mL)
 15 lentamente. La mezcla resultante se dejó enfriar durante la noche. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar la modificación de la sal de sulfato G de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida como un sólido blanco. Rendimiento 2 mg.

20 **Modificación de la sal de sulfato A de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida**

Se formó una modificación de la sal de sulfato G (Ejemplo 34a) (0,117g) y se agregó un 5% agua en acetonitrilo (3mL). Después de 1h de agitación se formó una y tras 24h se formó una suspensión
 25 blanca. Después de 72h, la modificación de la sal de sulfato G de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida como un sólido blanco se recogió mediante filtración. Rendimiento 101mg.

m/z 819,3 (M+H)⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,05-7,02 (m, 3H), 6,65 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 10H), 3,50-2,40 (m, 23H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,36 (d, 6H), 1,28-1,27 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). No se observaron 4 protones intercambiables.

Ejemplo 34i

35 **Modificación de sal napadisilato B de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida**

N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (Ejemplo 34b) (332 mg) se disolvió en IPA (3 mL) y se agregó una solución de tetrahidrato del ácido 1,5-naftalenodisulfónico (144 mg) en IPA (8 mL). Después de agitar durante 10 minutos, el sólido resultante se filtró y se lavó con un poco de IPA (1 mL) y éter.

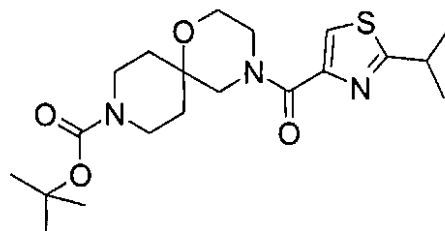
20 mg en metanol (1 mL) y compuesto del Ejemplo 39a (0,5 mg) se agitaron durante 1 día a temperatura ambiente. Se filtró la modificación de sal napadisilato B de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida. Rendimiento 10mg.

m/z 819,3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,36 (s, 1H), 8,96 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,10-7,06 (m, 3H), 6,65 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,72-3,50 (m, 12H), 3,40-2,45 (m, 21H), 2,07 (s, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,36 (d, 6H), 1,29-1,26 (m, 2H), 0,89 (t, 3H). 3 protones de intercambio.

Ejemplo 34j

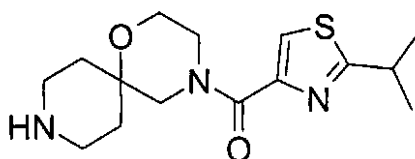
N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida
a) 4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9carboxilato de terc-butilo



A una suspensión de hidrocloreuro de terc-butil 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato y trietilamina (5 equivalentes molares) en DCM (10 volúmenes bajo nitrógeno se agregó ácido 4-isopropiltiazol-2-carboxílico (1 equivalente molar) seguido de una solución de T3P en THF (solución 1,57M, 1,1 equivalentes molares) por goteo durante 50 mins [se observó una exotermia de 23°C]. La mezcla se agitó durante 4 horas, se lavó con agua (2x 1 L), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío hasta proporcionar un jarabe anaranjado. Rendimiento: 99% del rendimiento teórico.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,86 - 3,48 (m, 6H), 3,30 (septeto, J 6,8 Hz, 1H), 3,32 - 3,10 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,45 (s, 9H) y 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

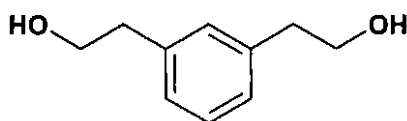
b) (2-Isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona, sal hidrocloreto



- 5 A una solución de 4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo en iPrOH (3 volúmenes) a 40°C bajo nitrógeno se agregó una solución de HCl 5-6*N* en isopropanol (2-2,4 equivalentes molares). La mezcla se agitó a 40°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con TBME (4 volúmenes). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se recogió mediante
10 filtración, se lavó con TBME y se secó al aire hasta proporcionar un polvo blancuzco. Rendimiento: 97% del rendimiento teórico.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,74 - 9,59 (m, 1H), 9,59 - 9,44 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,86 - 3,58 (m, 4H), 3,40 - 3,12 (m, 5H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 2,06 - 1,84 (m, 2H) y 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

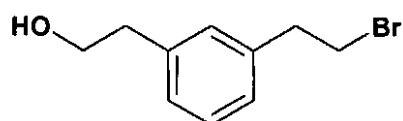
- 15 **c) 2,2'-(1,3-fenileno)dietanol**



- Una solución de ácido 2,2'-(1,3-fenileno)diacético (1,50 kg, 7,72 mol, 1,0 equiv.) en Me-THF (21,0 L, 14,0 vols) se agregó durante 2 h 06 min a una suspensión de hidruro de litio y cuentas de aluminio (1,25 kg, 32,81 mol, 4,25 equiv.) en Me-THF (12,00 L, 8 vols)
20 mientras se mantuvo la temperatura en el rango de 31-40°C. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h 10 min y se mantuvo a 50°C durante 15 h 18 min. La mezcla se enfrió a 23°C y el exceso de hidruro de litio y aluminio se inactivó mediante la adición de agua (1,25 L) durante 2 h 21 mins, 15% p/v de hidróxido de sodio (1,25 L) durante 41 min y agua (1,25 L) durante 13 min, mientras se mantuvo la temperatura bajo 30°C durante las
25 adiciones. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se volvió a suspender con DCM (2 x 15,00 L, 2 x 10 vols). Los filtrados combinados se concentraron a 45°C para proporcionar 1,18 kg de material. Al corregirse el contenido de tolueno esto proporcionó un rendimiento de 1,12 kg (87% Th., 75 p. %) de material aislado como un sólido blanquecino.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,0-7,25 (m, 4H), 3,75 (t, 4H), 2,80 (t, 4H)

d) 2-(3-(2-bromoetil)fenil)etanol

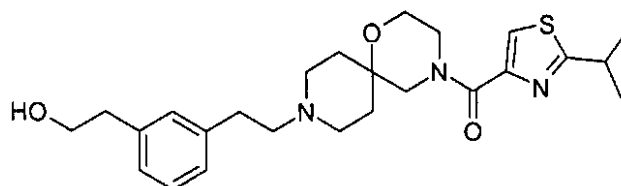


Una suspensión de 2,2'-(1,3-fenileno)dietanol (etapa c) (1,03 kg, 6,22 mol, 1,0 equiv.) en
 5 tolueno (13,49 L, 15,0 vols) y 48% de HBr (1,44 L, 12,75 mol, 2,05 equiv.) se calentó a
 87°C durante 14h. Se agregó más 48% p/p de HBr (0,35 L 3,11 mol, 0,5 equiv.) y la
 mezcla se agitó a reflujo durante otras 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y
 las capas se separaron. La capa orgánica se concentró para proporcionar 1,39 kg de
 material.

10 La purificación se dividió en dos cargas iguales de 800 g. El meta-bromoalcohol
 Bruto (800g) se disolvió en DCM (1,6 L, 2 vols p. a temperatura ambiente de la masa del
 material bruto) y se agregó a una almohadilla de gel de sílice seca (3,6 kg, 4 equiv. p.). La
 almohadilla se eluyó con un 10% de IPAc/Heptano (16L) para eliminar las impurezas
 rápidas y un 50% de IPAc/Heptano (20L) para lavar el producto. El producto que contenía
 15 fracciones de cada almohadilla de sílice se combinó, se concentró a 40-45°C y se secó a
 peso constante para proporcionar 1,32 kg (81% t.) de meta-bromoalcohol como un aceite
 amarillo claro.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,0-7,25 (m, 4H), 3,75 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,15 (t, 2H),
 2,82 (t, 2H)

20 e) (9-(3-(2-Hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-
 isopropiltiazol-4-il)metanona

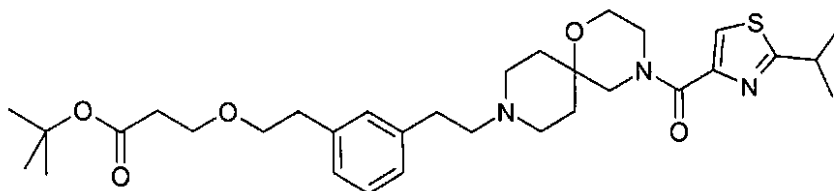


A una suspensión de hidrocloreto de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-
 diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona en una solución de 2-(3-(2-bromoetil)fenil)etanol
 25 (1,15 equivalentes molares) en acetonitrilo (10 volúmenes) a temperatura ambiente se
 agregó carbonato de potasio (4 equivalentes molares) seguido de agua (0,167 volúmenes).
 La mezcla se agitó a 60 °C durante 66 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se
 lavó con MeCN y se concentró al vacío hasta proporcionar una goma anaranjada bruta.
 Esta goma se disolvió en EtOAc (3 volúmenes) y se lavó con HCl 2N (1,1 equivalentes
 30 molares). La capa acuosa se basificó utilizando NaOH 2N (1,5 equivalentes molares) y se
 extrajo con TBME (2x 2 volúmenes) [se formó un aceite en la interfaz, que no se disolvió
 en TBME]. Se diluyeron los extractos orgánicos combinados y el aceite con EtOAc (1

volumen) [se disolvió el aceite], se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío hasta proporcionar un goma anaranjada. Rendimiento: 88% del rendimiento teórico.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,23 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 3H), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,85 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,32 (septeto, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,84 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,70 - 2,40 (m, 6H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,53 (m, 2H) y 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

f) 3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo

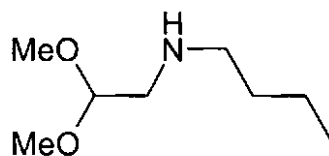


A una suspensión de (9-(3-(2-hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (reactivo limitante) en acetonitrilo (5 volúmenes) se agregó acrilato de terc-butilo (5 equivalentes molares) seguido de solución de hidróxido de benciltrimetilamonio (40% en peso en agua, 0,3 equivalentes molares). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

La mezcla se concentró al vacío hasta proporcionar un aceite marrón bruto que se repartió entre MeTHF y agua (5 volúmenes cada uno). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío hasta proporcionar un jarabe amarillo claro. Rendimiento: 106% del rendimiento teórico.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (s, 1H), 7,19 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 3H), 3,684 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,675 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,31 (septeto, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,84 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,68 - 2,50 (m, 3H), 2,48 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,94 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 9H) y 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

g) N-(2,2-Dimetoxietil)butan-1-amina

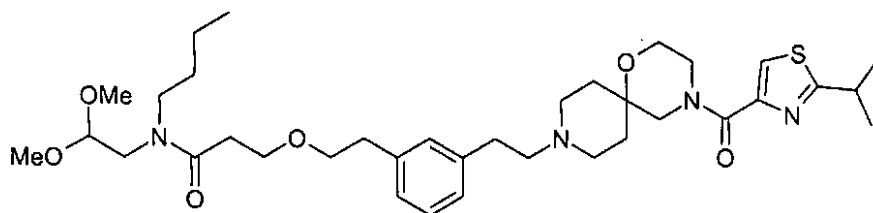


A una solución de butan-1-amina (reactivo limitante) en EtOH (5 volúmenes) se agregó 2,2-dimetoxiacetaldehído (60%) en agua (1 equivalente molar) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se agregó una suspensión de un 5% de paladio sobre

carbono (0,01 equivalente molar) en EtOH (1 volumen) y la mezcla se hidrogenó una presión de 3 bar durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, se lavó con EtOH (2x 3 volúmenes) y el licor se concentró cuidadosamente hasta proporcionar un aceite marrón turbio. Este aceite se disolvió en DCM (15 volúmenes), se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró cuidadosamente al vacío hasta proporcionar un aceite anaranjado. Rendimiento: 101% del rendimiento teórico.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 6H), 2,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (quinteto, J = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H) y 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

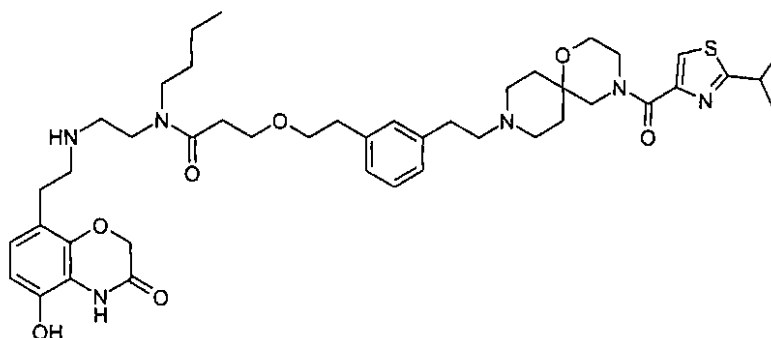
h) *N*-Butil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



A una solución de 3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo (reactivo limitante) en diclorometano (4 volúmenes) a 22°C se agregó TFA (10 equivalentes molares) por goteo durante 1 hora [ocurrió una exotermia de 8°C después de que se agregaron aproximadamente 5 mL de TFA y después de 1 hr la temperatura bajó a 25°C]. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, se concentró al vacío, se volvió a disolver en acetonitrilo (4 volúmenes) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó trietilamina (10 equivalentes molares) seguido de *N*-(dimetoxietil)-*N*-Butilamina (1,2 equivalentes molares) antes de añadir una solución 1,57M de T3P en THF (1,3 equivalentes molares) por goteo. La mezcla se agitó a 22°C durante 20 horas, se concentró al vacío hasta proporcionar un aceite rojo bruto. Se volvió a disolver en DCM (4 volúmenes) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (4 volúmenes). Se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró al vacío hasta proporcionar un jarabe rojo. Rendimiento: 106% del rendimiento teórico.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,17 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 3H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,90 - 3,59 (m, 10H), 3,41 - 3,32 (m, 13H), 2,78 (t, J=6,8 Hz, 4H), 2,68 - 2,54 (m, 8H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,80 - 1,43 (m, 3H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,35 - 1,22 (m, 2H) y 0,97 - 0,88 (m, 3H).

i) *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



5

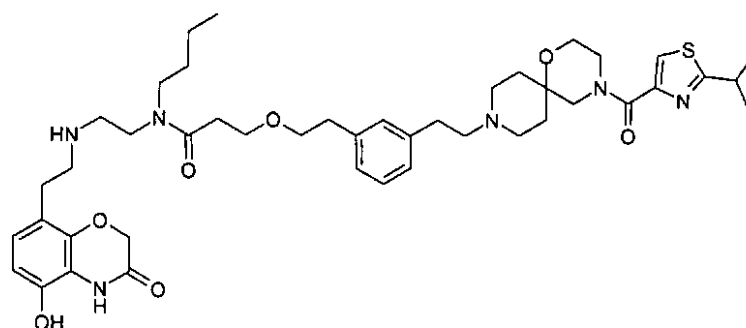
Se agregó monohidrato de ácido *p*-Toluenosulfónico (4 equivalentes molares) a una solución de *N*-Butil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (reactivo limitante) en THF (10 volúmenes) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora temperatura ambiente. La solución se agregó a través de una bomba peristáltica a una suspensión de hidrocloreuro de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (1 equivalente molar) y bicarbonato de sodio (6,5 equivalentes molares) en una mezcla de NMP (4 volúmenes) y agua (0,45 volúmenes), que se había agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución turbia resultante se agitó durante 30 mins antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (3 equivalentes molares) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora.

La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 volúmenes), se agregó agua (5 volúmenes) hasta que los precipitados se disolvieron y cesó la evolución gaseosa (~15 mins). Se extrajo con MeTHF (2x 10 volúmenes) y los extractos combinados se lavaron con agua (10 volúmenes), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un jarabe marrón que se purificó sobre sílice (10 veces el peso de la mezcla de reacción bruta), eluyente DCM/8% MeOH/1% de amoníaco. Rendimiento: 29% del rendimiento teórico.

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 3H), 6,60 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,41 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,80 - 3,45 (m, 9H), 3,40 - 3,15 (m, 12H), 2,78 - 2,17 (m, 14H), 1,77 - 1,37 (m, 4H), 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,30 - 1,14 (m, 2H) y 0,91 - 0,82 (m, 3H).

j) Sal monosulfato de *N*-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

30

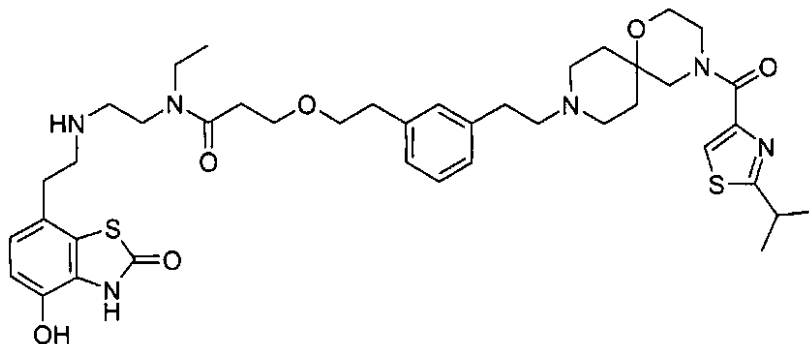


N-Butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (reactivo limitante) se disolvió en EtOH (15 vols), se agregó ácido sulfúrico 4,9M (1 equivalente molar) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El precipitado se recogió, se lavó con EtOH (1 vol) y se secó al vacío (horno a 40°C, bomba de aceite) hasta proporcionar un sólido blanco (70% de recuperación). Se agregó un 5% de agua en MeCN (20 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 6 días. Se recogió el sólido cristalino (forma G) mediante filtración (95% de recuperación).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm) 9,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 3H), 6,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,82 - 3,14 (m, 20H), 3,04 - 2,90 (m, 4H), 2,83 - 2,64 (m, 7H), 2,63 - 2,47 (m, 4H), 1,85 - 1,37 (m, 4H), 1,35 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,32 - 1,16 (m, 2H) y 0,92 - 0,83 (m, 3H).

Ejemplo 35

Ditrifluoroacetato de *N*-Etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[*d*]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



Se preparó mediante el método del Ejemplo 1 utilizando 3-(2-hidroxietil)fenetil metanosulfonato [Intermediario aromático 9] en lugar de 4-(2-hidroxietil)fenetil metanosulfonato en la etapa c.

m/z 793 M⁺ (MultiModo+).

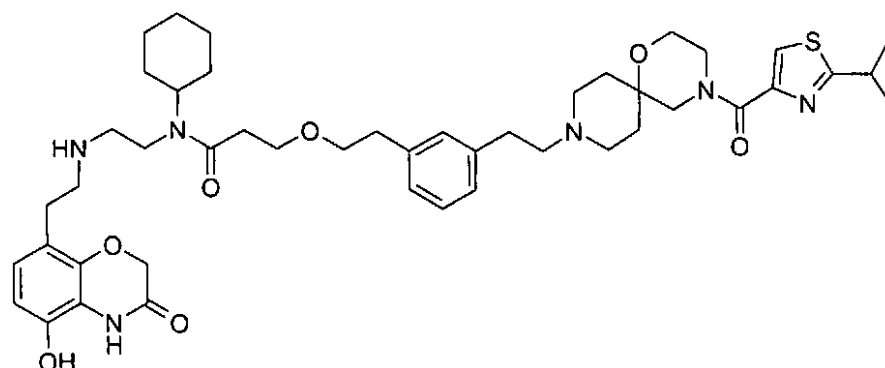
¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,96 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,74 - 3,50 (m, 12H), 3,42 - 3,26 (m, 7H), 3,19 - 3,05 (m, 6H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 2,57 - 2,52 (m, 2H),

2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,12 - 1,04 (m, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las aminas y los ácidos carboxílicos adecuados utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.

5 **Ejemplo 36**

Ditrifluoroacetato de N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



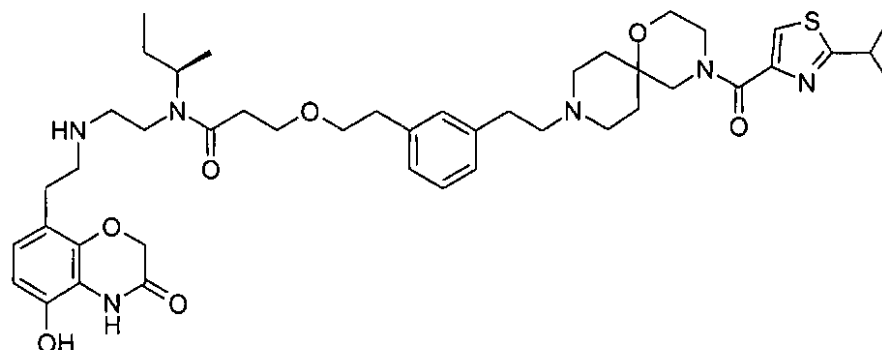
10 m/z 845 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,38 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 3H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,75 - 3,57 (m, 11H), 3,50 - 3,26 (m, 7H), 3,18 - 3,05 (m, 4H), 3,03 - 2,93 (m, 4H), 2,85 - 2,74 (m, 4H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 4H), 1,66 - 1,54 (m, 3H),
15 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 8H), 1,12 - 1,02 (m, 1H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 37

Ditrifluoroacetato de (R)-N-sec-Butil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

20



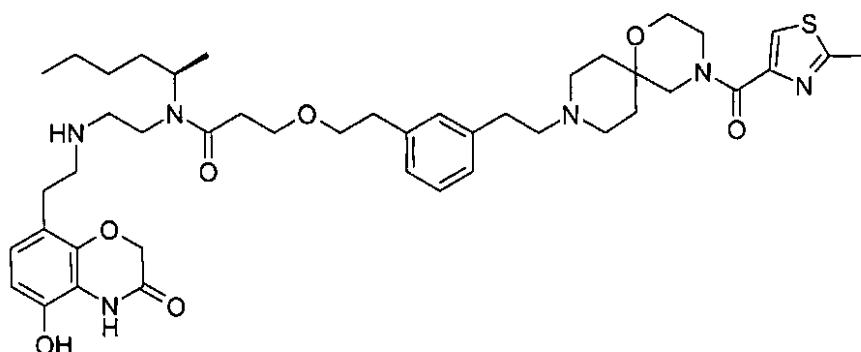
m/z 819 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 9,81 - 9,76 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 3H), 6,61 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 2,8

Hz, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 3,77 - 3,50 (m, 12H), 3,34 - 3,27 (m, 6H), 3,21 - 3,00 (m, 11H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 1,73 - 1,38 (m, 7H), 1,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,10 - 1,00 (m, 3H), 0,81 - 0,70 (m, 3H). No se observaron dos protones intercambiables.

5 **Ejemplo 38**

Ditrifluoroacetato de (*R*)-*N*-(Hexan-2-il)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



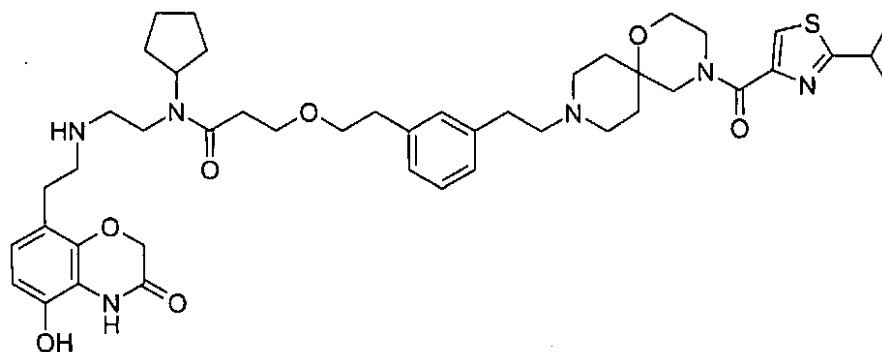
10 m/z 819 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 6,51 - 6,45 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,01 - 3,31 (m, 14H), 3,25 - 2,56 (m, 20H), 2,29 - 2,20 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 3H), 1,16 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). No se observaron cinco protones

15 intercambiables.

Ejemplo 39

Ditrifluoroacetato de *N*-Ciclopentil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



20

m/z 831 M^+ (MultiModo+).

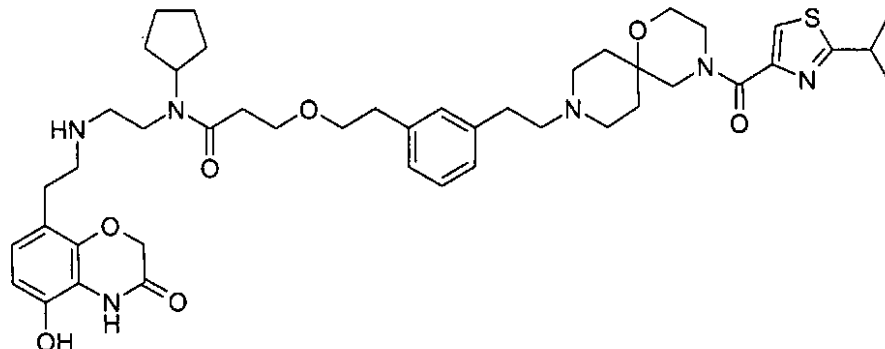
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 6,49 - 6,46 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,94 - 3,61 (m, 10H), 3,53 - 3,45 (m, 3H), 3,36 - 3,30 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 6H), 3,12 - 3,08 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 2,85 - 2,81 (m, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 2H),

25

2,29 - 2,22 (m, 2H), 1,91 - 1,71 (m, 6H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 39a

Modificación de sal napadisilato A *N*-Ciclopentil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



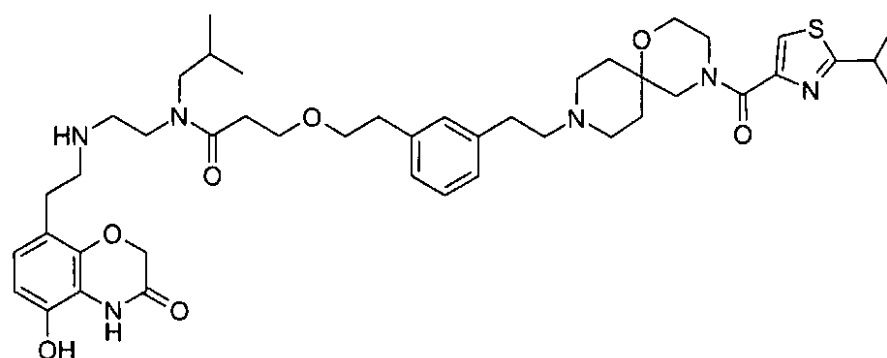
Sal trifluoroacetato de *N*-ciclopentil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (Ejemplo 39) (700 mg) se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y 2-metiltetrahidrofuran recién destilado. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (x2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el solvente para proporcionar *N*-ciclopentil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida como una espuma blanca. Rendimiento 0,49 g.

Se agregó tetrahidrato del ácido naftaleno-1,5-disulfónico (52,5 mg) a una solución de *N*-ciclopentil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida (121 mg) en metanol (5 mL). 0,55 mL de esta solución se evaporó a sequedad y se agregó etanol (0,5 mL). La mezcla se calentó hasta 70°C y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 11 días. El sólido blanco se recogió entonces mediante filtración.

Ejemplo 40

Ditrifluoroacetato de *N*-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-*N*-isoButil-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida

151

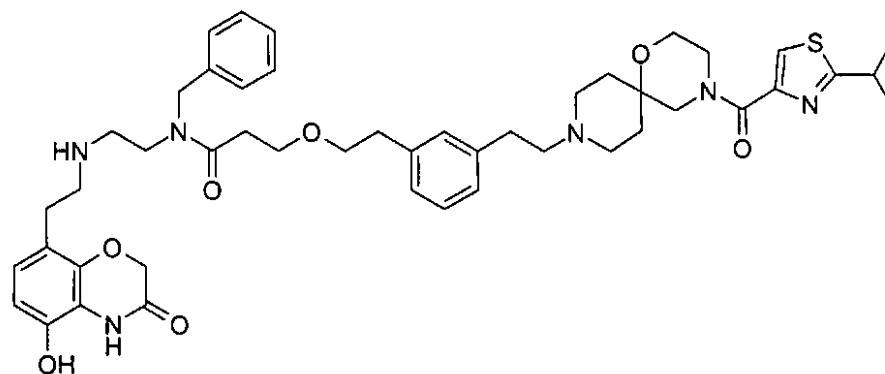


m/z 819 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 6,50 - 6,46 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,95 - 3,30 (m, 16H), 3,26 - 2,97 (m, 8H), 3,05 - 2,98 (m, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 41

Ditrifluoroacetato de *N*-Bencil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanamida



m/z 853 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 6H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 6,50 - 6,45 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,91 - 3,43 (m, 14H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,25 - 3,06 (m, 6H), 3,03 - 2,97 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 3H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

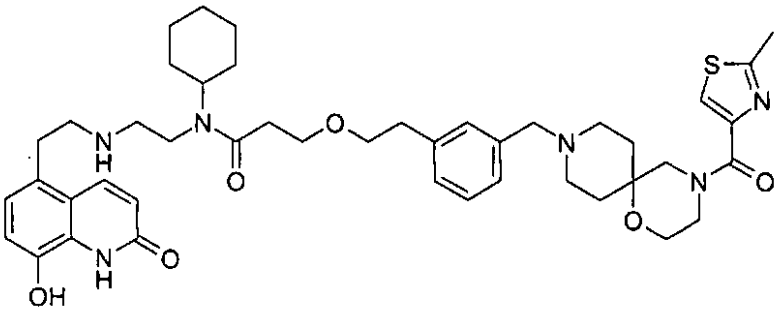
Los Ejemplos 36 a 41 se prepararon utilizando los siguientes ácidos carboxílicos y aminas:

Número de ejemplo	Ácido carboxílico	Amina
36	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [Nota 1]
37	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)butan-2-amina [Nota 1]
38	Ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)hexan-2-amina [Nota 1]
39	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 6
40	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 8
41	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -bencil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 2]

Nota 1: WO 2008075025.
Nota 2: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, 19, 2185.

Ejemplo 42

5 **Ditrifluoroacetato de *N*-Ciclohexil-*N*-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida**



10 Una solución de *N*-ciclohexil-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-oxoetil)propanamida (0,122 g) en NMP (2 mL) se agregó a una mezcla de hidrocloreto de 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona [EP 0125052] (0,072 g) y ácido acético (0,011 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min y se enfrió a 0°C. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,019 g), la
15 mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El solvente se

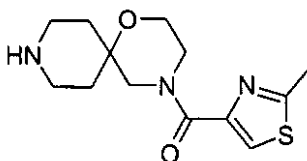
evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 95:5:0,5 a 89:10:1 DCM:MeOH:amoníaco acuoso '880'. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporó y se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 5-40% de acetonitrilo en 0,2% de TFA acuoso). Las fracciones que
5 contenían el producto se combinaron, se evaporó y se trituraron con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,036 g.

m/z 799 (M+H)⁺ (APCI).

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 8,04 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 6,98 - 6,87 (m, 2H), 6,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 11H),
10 3,48 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,26 - 2,97 (m, 11H), 2,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,83 - 1,56 (m, 6H), 1,49 - 1,23 (m, 5H), 1,14 - 1,01 (m, 1H). No se observaron cinco protones intercambiables.

La *N*-ciclohexil-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-oxoetil)propanamida utilizada como material de partida se preparó
15 como se indica continuación:

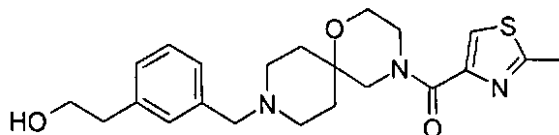
a) Trifluoroacetato de (2-Metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona
20



Se preparó mediante el método del Ejemplo 3, etapas a y b, utilizando ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (1,9 g) en lugar de ácido 2-etiltiazol-4-carboxílico. Rendimiento 4,6 g.

¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 8,59-8,18 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 3,86-3,49 (m, 6H),
25 3,22-2,86 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 2H).

b) 9-(3-(2-Hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona

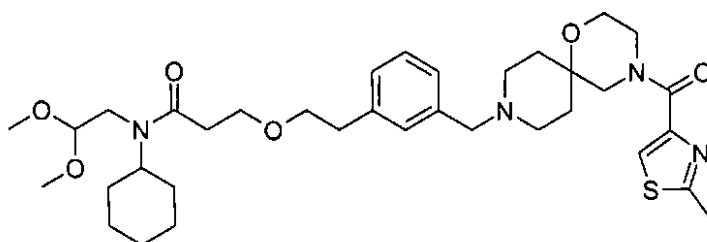


Trifluoroacetato de (2-Metiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona
30 [Ejemplo 42, etapa a] (2,2 g) se agregó a una solución de 2-(3-(bromometil)fenil)etanol [EP 0472449] (1,2 g) y trietilamina (2,3 mL) en acetonitrilo (30 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El solvente se evaporó y

el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, elución de gradiente 99:1:0,1 a 97:3:0,3 DCM:MeOH:amoníaco acuoso '880' para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma transparente. Rendimiento 1,72 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,85 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,71-3,54 (m, 8H), 3,42 (s, 2H), 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 4H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).

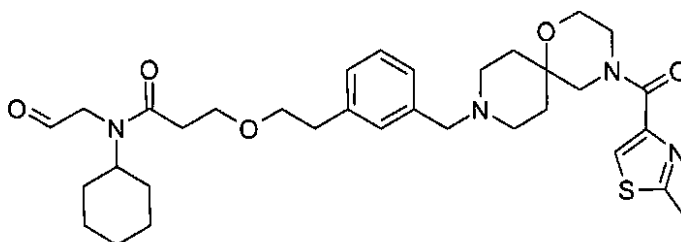
c) *N*-Ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida



Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapas d, e, y f, utilizando 9-(3-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-metiltiazol-4-il)metanona [Ejemplo 42, etapa b] (1,72 g) en lugar de (9-(4-(2-hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona y *N*-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [WO 2008075025] (0,93 g) en lugar de *N*-etil-2,2-dimetoxietanamina. Rendimiento 0,90 g.

m/z 657 (M+H)⁺ (APCI).

d) *N*-Ciclohexil-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-oxoetil)propanamida

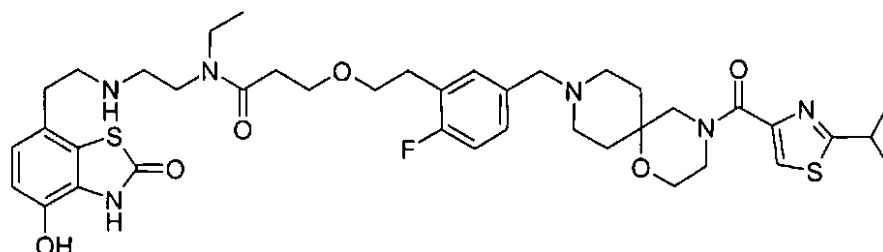


Se agregó monohidrato de ácido tósico (1,38 g) a una solución de *N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida (0,68 g) en DCM (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el acetal (4 h). Se agregó cuidadosamente una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución de burbujas (10 min). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento 0,61 g.

m/z 611 (M+H)⁺ (APCI).

Ejemplo 43

Ditrifluoroacetato de *N*-Etil-3-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)propanamida



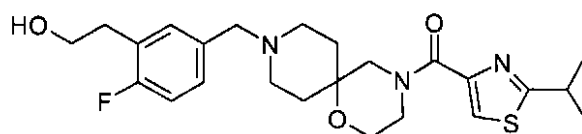
Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa d, utilizando (9-(4-fluoro-3-(2-hidroxi)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (0,25 g) en lugar de (9-(4-(2-hidroxi)etil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona en la etapa d. Rendimiento 0,13 g.

m/z 797 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 11,45 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,76 - 3,00 (m, 23H), 2,84 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,13 - 1,05 (m, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

La (9-(4-fluoro-3-(2-hidroxi)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

a) (9-(4-Fluoro-3-(2-hidroxi)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Una solución de 2-(5-(bromometil)-2-fluorofenil)etanol [Intermediario aromático 2] (5,17 g) en etanol (20 mL) se agregó por goteo a una suspensión de trifluoroacetato de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 1, etapa b] (9,4 g) y carbonato de potasio (6,75 g) en etanol (75 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con etanol (50 mL) y el filtrado y los lavados se combinaron y evaporaron. El residuo se repartió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (250 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se

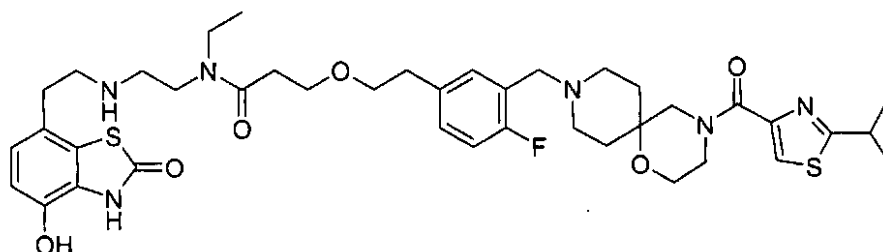
126

purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando 95:5 acetato de etilo:triethylamina como solvente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 7,9 g.

m/z 462 ($M+H$)⁺ (APCI).

5 **Ejemplo 44**

***N*-Etil-3-(4-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)propanamida**



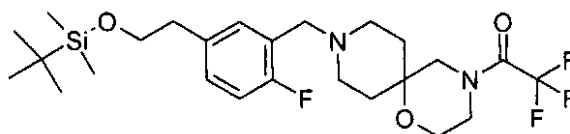
- 10 Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa d, utilizando (9-(2-fluoro-5-(2-hidroxi)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (0,19 g) en lugar de (9-(4-(2-hidroxi)etil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona en la etapa d. Rendimiento 0,12 g.

m/z 797 M^+ (MultiModo+).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,76 - 3,50 (m, 12H), 3,41 - 3,28 (m, 3H), 3,20 - 3,00 (m, 8H), 2,88 - 2,77 (m, 4H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,13 - 1,05 (m, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

- 20 La (9-(2-fluoro-5-(2-hidroxi)etil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

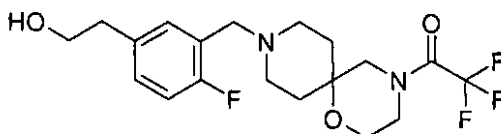
a) 1-(9-(5-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)-2,2,2-trifluoroetanona



- 25 Se agregó metanocloruro de sulfonilo (1,3 mL) en DCM (20 mL) por goteo a una solución a 0°C de (5-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-2-fluorofenil)metanol [Intermediario aromático 3] (4,66 g) y triethylamina (2,5 mL) en DCM (100 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El Intermediario resultante (5,9 g) se agregó en porciones
- 30

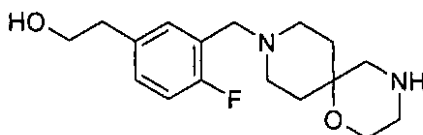
durante 30 minutos a una solución agitada a 20°C de trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona [Ejemplo 9, etapa a] (6 g) y trietilamina (9,1 mL) en acetonitrilo (130 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 20°C. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 8,5 g.
m/z 519 (M+H)⁺ (APCI).

b) 2,2,2-Trifluoro-1-(9-(2-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona



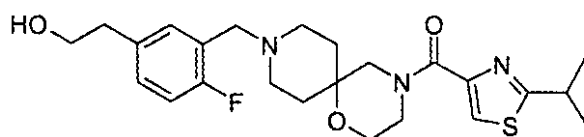
Se agregó TBAF (1M en THF, 16,4 mL) a una solución de 1-(9-(5-(2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil)-2-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)-2,2,2-trifluoroetanona [Ejemplo 44, etapa a] (8,5 g) en THF (100 mL) y la solución resultante se dejó reposar a 20°C durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, utilizando un 2% de metanol en diclorometano que contenía 1% trietilamina como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 4,2 g.
m/z 405 (M+H)⁺ (APCI).

c) 2-(3-(1-Oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-4-fluorofenil)etanol



Una solución de carbonato de sodio (1,4 g) en agua (40 mL) se agregó a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(9-(2-fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona [Ejemplo 44, etapa b] (4,2 g) en acetonitrilo (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 20 horas. El acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida y la solución acuosa restante se extrajo con DCM (x 9). Los extractos de DCM combinados se secaron y se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,7 g.
m/z 309 (M+H)⁺ (APCI).

d) (9-(2-Fluoro-5-(2-hidroxietil)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



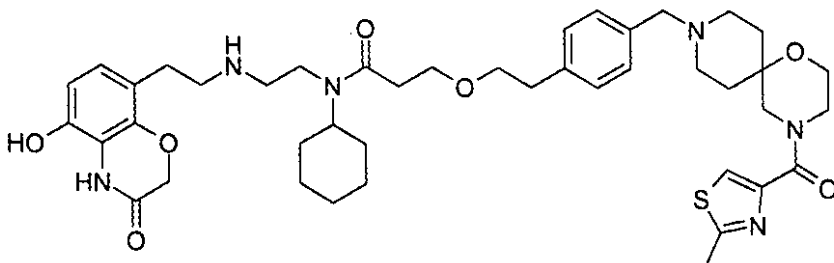
Se agregó HATU (1,1 g) en una porción a una solución enfriada de 2-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)-4-fluorofenil)etanol [Ejemplo 44, etapa c] (0,7 g) y ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (0,39 g) y trietilamina (0,95 mL) en DMF (15 mL).

- La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera (x 2), se secó, se filtró y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, utilizando un 3% de metanol acetato de etilo que contenía un 1% de trietilamina como solvente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,61 g.
- m/z 462 ($M+H$)⁺ (APCI).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los intermediarios aromáticos, las aminas y los ácidos carboxílicos adecuados utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.

15 **Ejemplo 45**

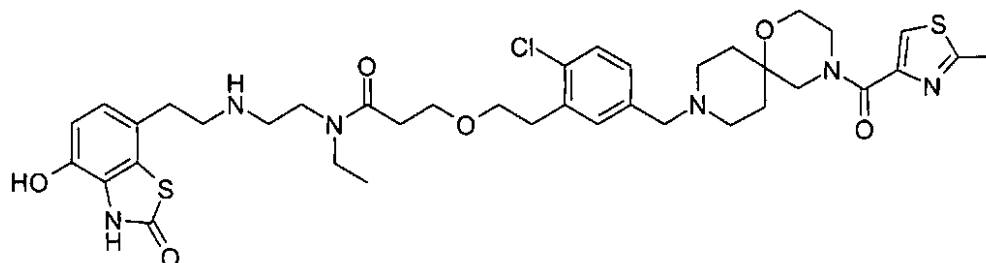
Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(4-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida



- m/z 803 M^+ (MultiModo+).
- ¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,40 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,73 - 3,56 (m, 12H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,23 - 2,96 (m, 8H), 2,85 - 2,79 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 2,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,55 (m, 6H), 1,49 - 1,23 (m, 5H), 1,13 - 1,03 (m, 1H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 46

Ditrifluoroacetato de 3-(2-cloro-5-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-etil-N-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)propanamida

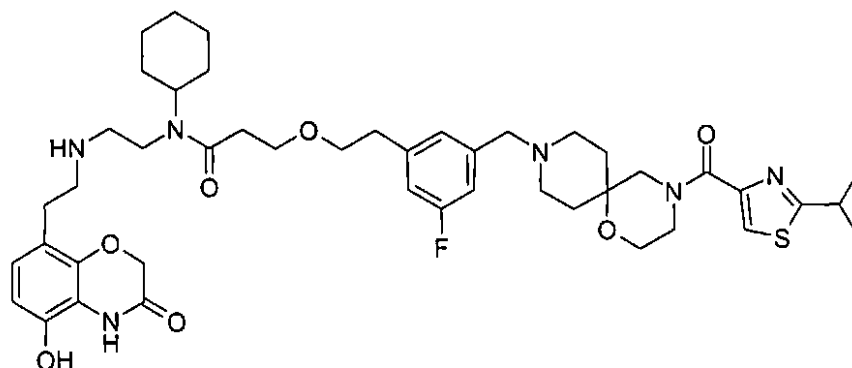


m/z 785 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,89 (s, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,78 - 3,58 (m, 10H), 3,53 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 6H), 3,16 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,66 (m, 2H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 47

Ditrifluoroacetato de N-ciclohexil-3-(3-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

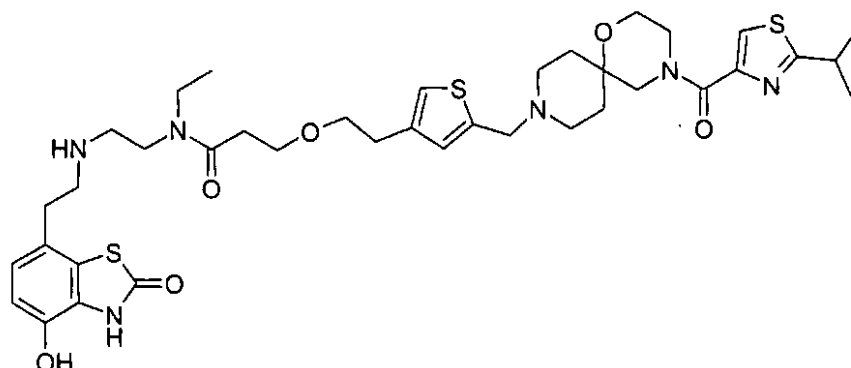


m/z 849 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (500 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,35 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 3H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 11H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 3,13 - 2,97 (m, 8H), 2,86 - 2,80 (m, 4H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 4H), 1,65 - 1,57 (m, 3H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 8H), 1,12 - 1,06 (m, 1H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 48

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(2-(5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-3-il)etoxi)propanamida

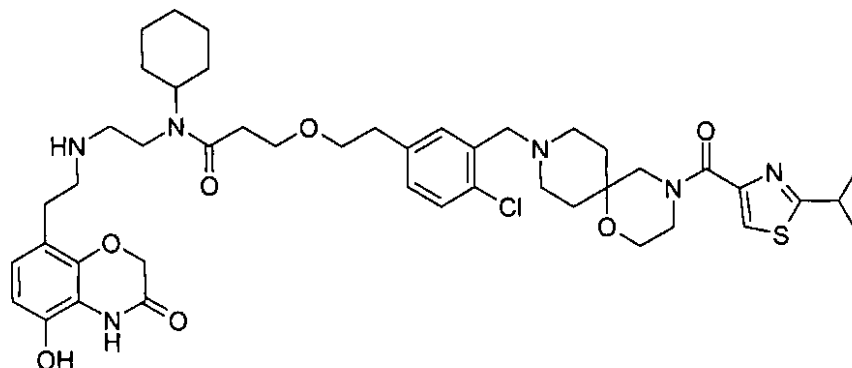


m/z 785 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 3,78-3,50 (m, 12H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,25-2,95 (m, 8H), 2,90-2,78 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,35 (d, J =6,8Hz, 6H), 1,09 (t, J = 7,2Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 49

Ditrifluoroacetato de 3-(4-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

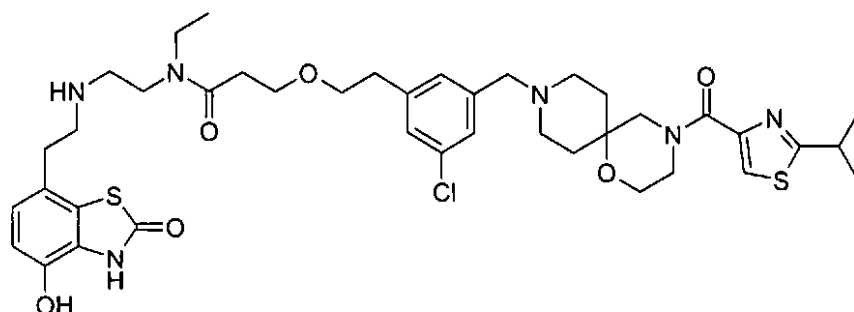


m/z 865 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,34 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 11H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 6H), 3,03 - 2,98 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 4H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 4H), 1,65 - 1,57 (m, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,36 - 1,26 (m, 8H), 1,13 - 1,03 (m, 1H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 50

Ditrifluoroacetato de 3-(3-cloro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-etil-N-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)propanamida

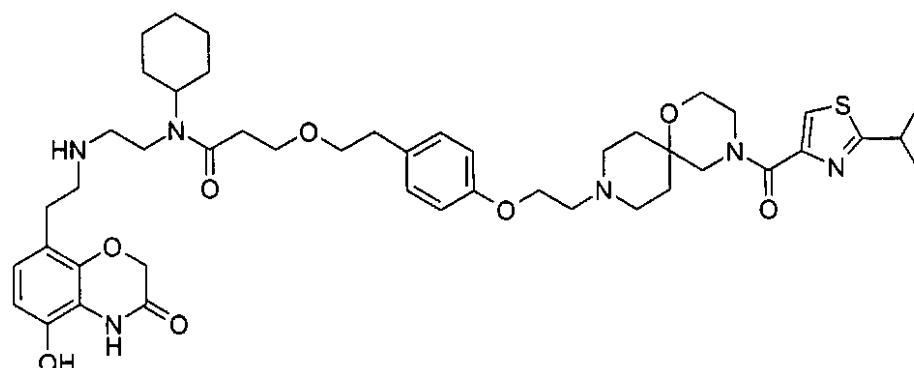


m/z 813 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (500 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,93 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 10H), 3,54 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,35 - 3,27 (m, 3H), 3,19 - 3,03 (m, 8H), 2,87 - 2,80 (m, 4H), 2,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,12 - 1,06 (m, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 51

Ditrifluoroacetato de N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanamida

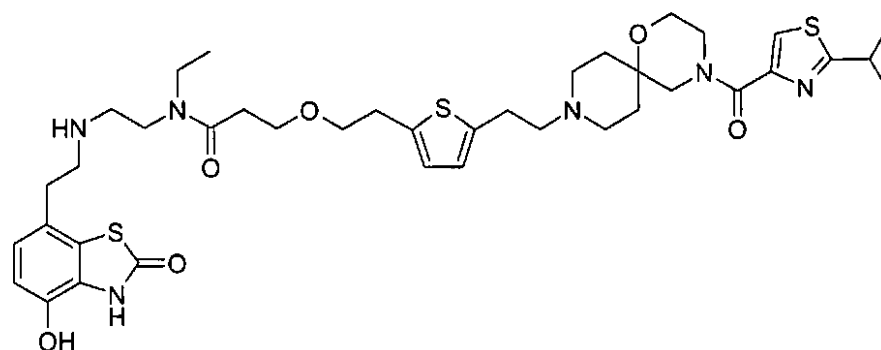


m/z 861 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (500 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,34 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 9H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 4H), 3,41 - 3,29 (m, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,78 - 2,72 (m, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 3H), 1,49 - 1,40 (m, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 8H), 1,14 - 1,05 (m, 1H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 52

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(2-(5-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etoxi)propanamida

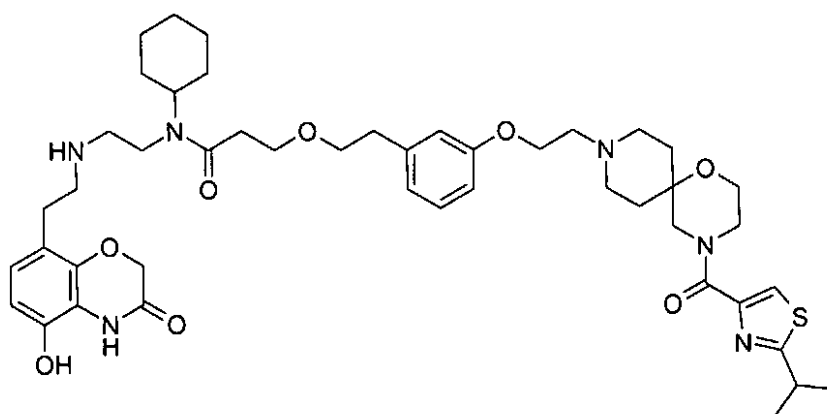


m/z 799 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 11,26 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 6,80 - 6,69 (m, 3H), 3,76 - 3,64 (m, 8H), 3,63 - 3,50 (m, 4H), 3,44 - 3,27 (m, 7H), 3,23 - 3,07 (m, 8H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,15 - 1,06 (m, 3H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 53

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanamida

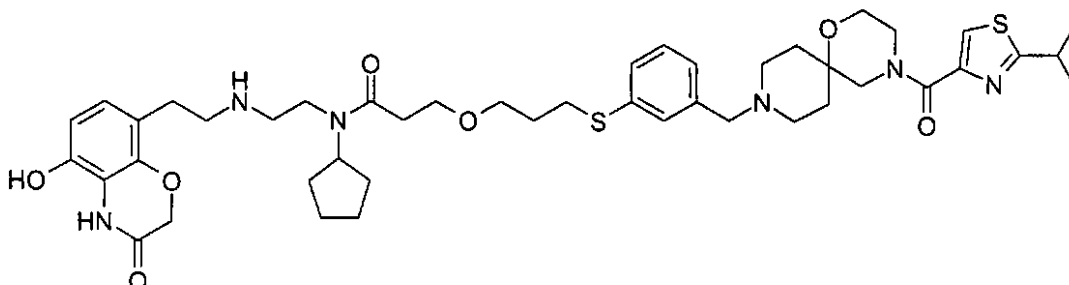


m/z 861 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,42 - 9,37 (m, 1H), 8,50 - 8,41 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 3H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,52 (m, 2H), 4,35 - 4,30 (m, 2H), 3,74 - 3,59 (m, 11H), 3,54 - 3,17 (m, 10H), 3,13 - 3,08 (m, 2H), 3,03 - 2,98 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 4H), 2,62 - 2,57 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 3H), 1,49 - 1,25 (m, 10H), 1,13 - 1,02 (m, 1H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 54

Ditrifluoroacetato de *N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)feniltio)propoxi)propanamida

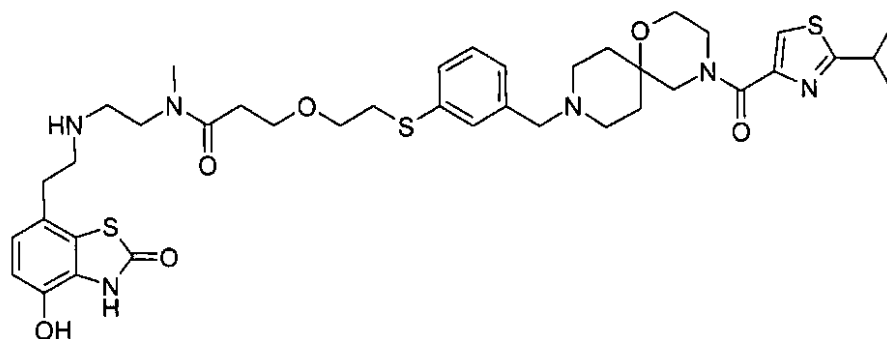


m/z 863 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 3H), 3,75 - 3,58 (m, 8H), 3,53 - 3,23 (m, 7H), 3,17 - 2,93 (m, 8H), 2,82 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 1,81 (quinteto, J = 6,6 Hz, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 6H), 1,60 - 1,39 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 55

Ditrifluoroacetato de *N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)feniltio)etoxi)-*N*-metilpropanamida

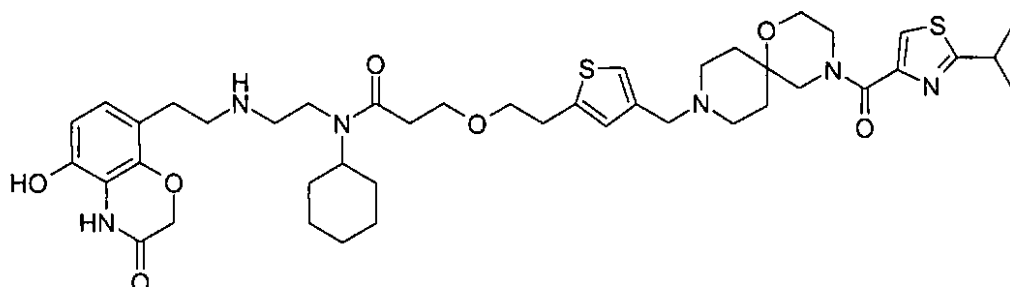


m/z 797 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,94 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 10H), 3,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,54 - 3,23 (m, 3H), 3,22 - 2,88 (m, 11H), 2,88 - 2,79 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,83 - 1,62 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 56

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(4-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)tiofen-2-il)etoxi)propanamida

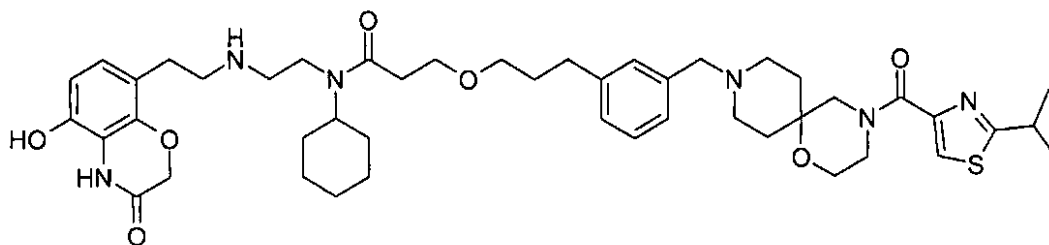


m/z 837 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,42 - 9,33 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 2H), 3,82 - 3,00 (m, 24H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 2,16 - 2,00 (m, 2H), 1,88 - 1,61 (m, 6H), 1,54 - 1,31 (m, 11H), 1,18 - 1,09 (m, 1H). No se observaron tres protones intercambiables.

Ejemplo 57

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)propoxi)propanamida

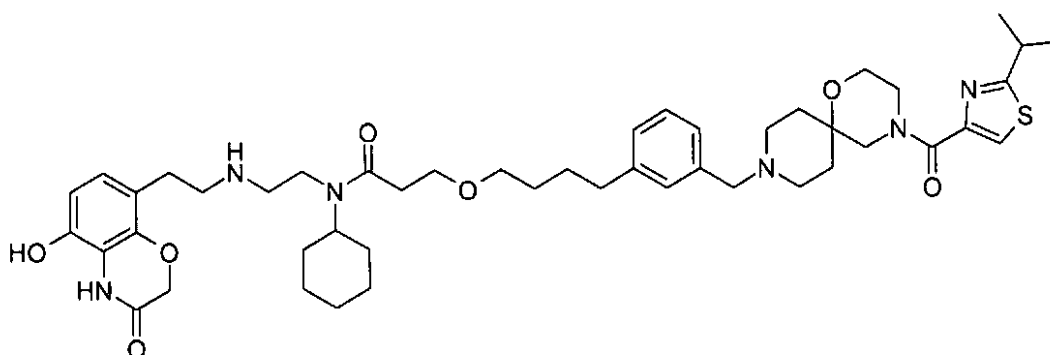


m/z 845 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,90 - 3,07 (m, 20H), 2,88 (s, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 4H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 1,90 - 1,62 (m, 10H), 1,54 - 1,33 (m, 10H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 58

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(4-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)butoxi)propanamida

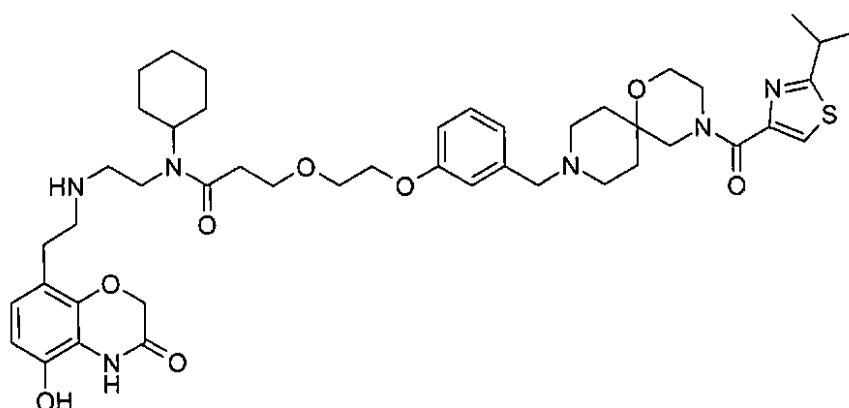


m/z 859 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 4H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,91 - 3,05 (m, 20H), 2,88 (s, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 4H), 2,26 - 2,18 (m, 2H), 1,85 - 1,10 (m, 24H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 59

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)etoxi)propanamida

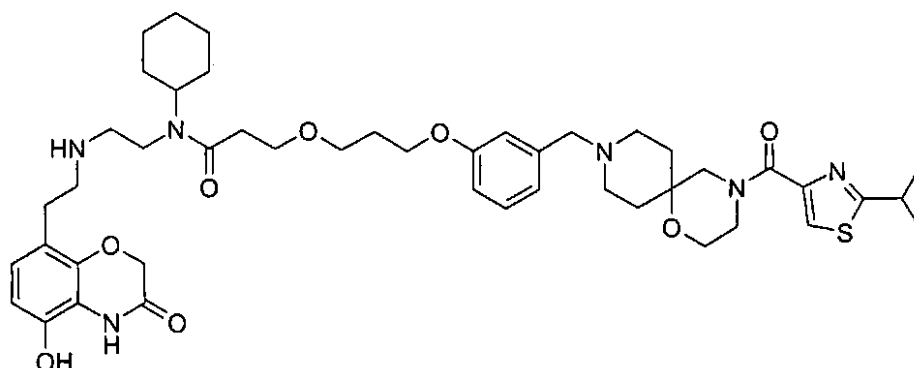


m/z 847 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 11H), 3,47 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 2,98 (m, 8H), 2,82 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,54 (m, 7H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 8H), 1,13 - 1,04 (m, 1H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 60

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenoxi)propoxi)propanamida

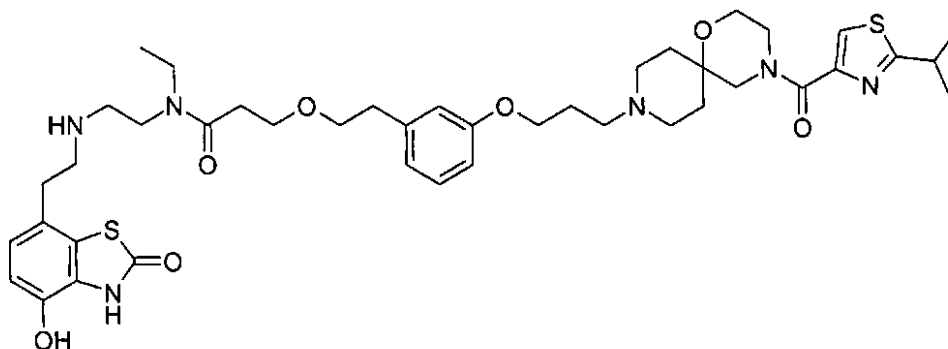


m/z 861 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 9H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,22 - 2,98 (m, 8H), 2,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,85 - 1,55 (m, 7H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 8H), 1,12 - 1,04 (m, 1H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

10 **Ejemplo 61**

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(3-(3-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)fenetoxi)propanamida



15 m/z 823 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 11,36 - 11,28 (m, 1H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 5H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 - 3,51 (m, 14H), 3,39 - 3,01 (m, 14H), 2,87 - 2,73 (m, 4H), 2,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,17 - 2,03 (m, 3H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,13 - 1,05 (m, 3H). No se observaron dos protones intercambiables.

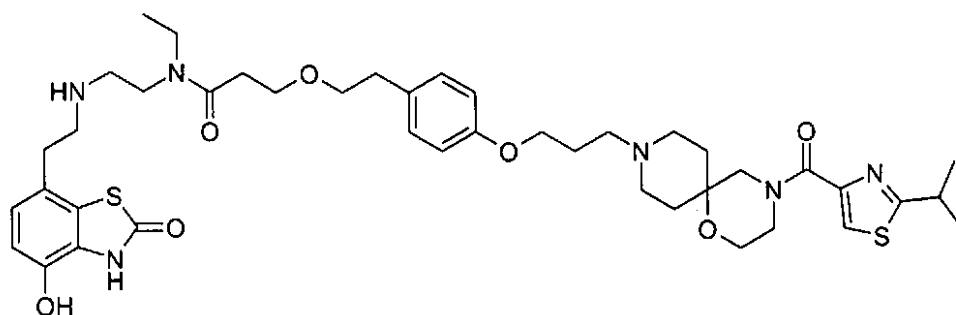
20

Ejemplo 62

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(4-(3-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)propoxi)fenetoxi)propanamida

167

167



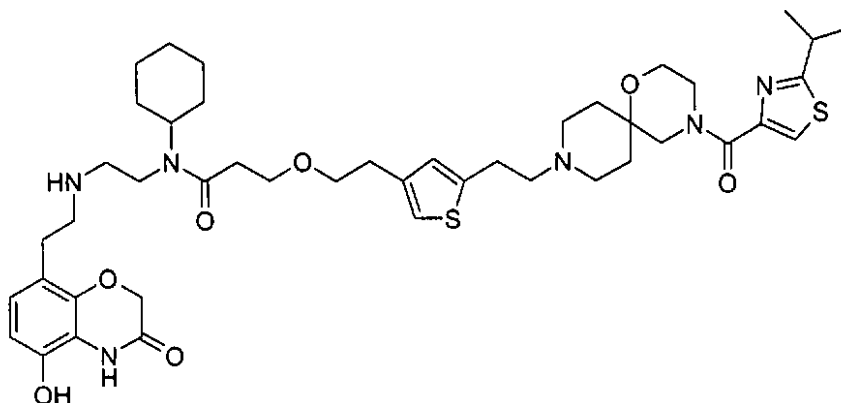
m/z 823 M⁺ (MultiModo+).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 8H), 3,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 5H), 2,80 - 2,24 (m, 14H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

10

Ejemplo 63

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(5-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-3-il)etoxi)propanamida



15

m/z 851 M⁺ (MultiModo+).

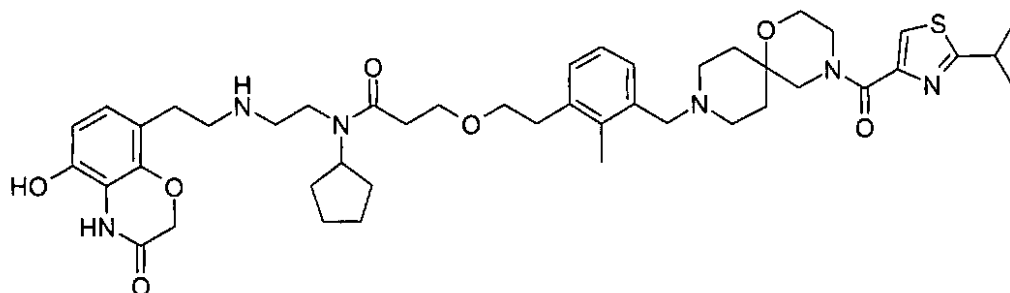
- ¹H NMR (500 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 9H), 3,59 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,41 - 3,28 (m, 5H), 3,22 - 3,09 (m, 6H),
20 3,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 8H), 1,14 - 1,05 (m, 1H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

25

186

Ejemplo 64

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclopentil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-metilfenetoxi)propanamida

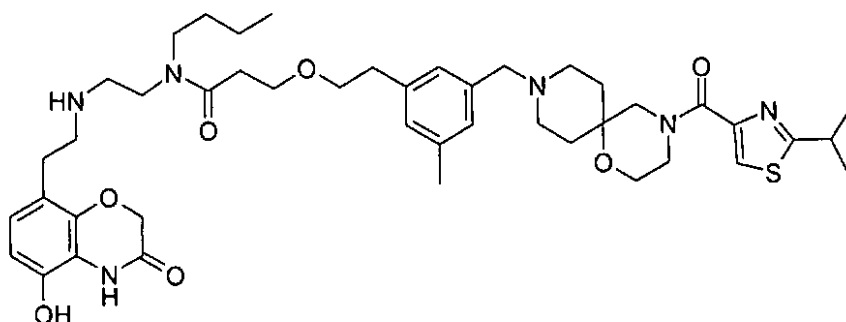


m/z 831 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,31 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,39 - 4,15 (m, 3H), 3,71 (s, 4H), 3,70 - 3,62 (m, 4H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 3H), 3,36 - 3,20 (m, 4H), 3,11 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 4H), 1,60 - 1,41 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 65

Ditrifluoroacetato de *N*-butil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-5-metilfenetoxi)propanamida

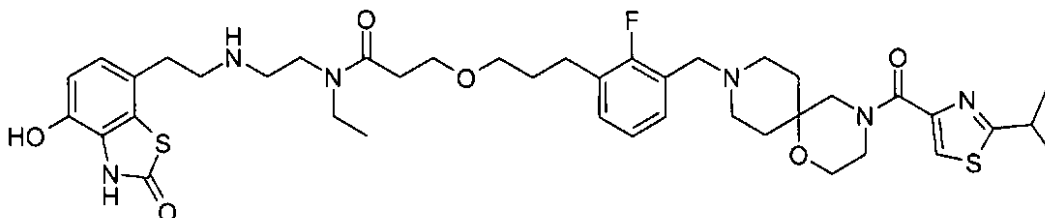


m/z 819 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 3H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,74 - 3,02 (m, 23H), 2,86 - 2,76 (m, 4H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,77 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,32 - 1,25 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 66

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-3-(3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenil)propoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
5 *dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)propanamida*

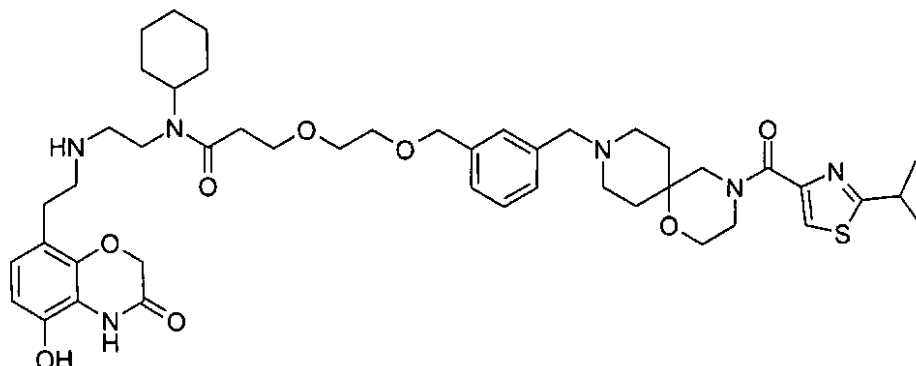


m/z 811 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 3,91 - 3,18 (m, 23H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 1,89 - 1,68 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 67

Ditrifluoroacetato de *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)benciloxi)etoxi)propanamida

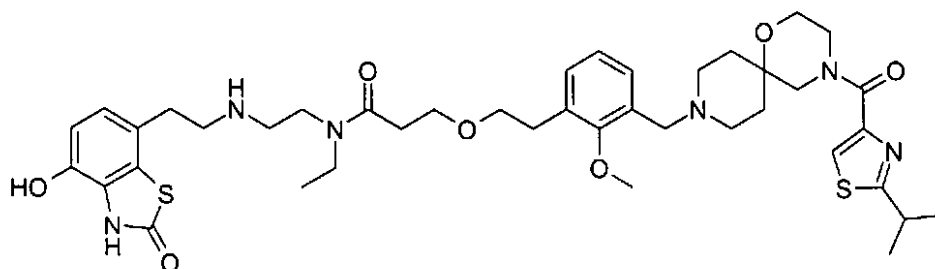


m/z 861 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 4H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 4H), 4,35 - 4,27 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 8H), 3,62 - 2,94 (m, 20H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,68 - 2,56 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,54 (m, 4H), 1,49 - 0,99 (m, 4H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 68

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-metoxifenetoxi)propanamida

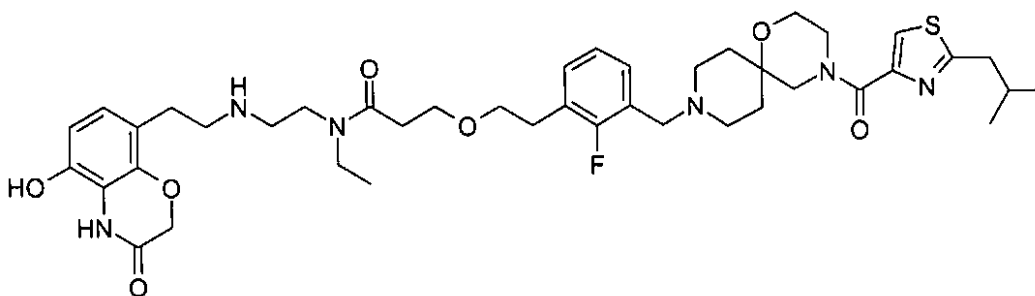


m/z 809 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 7,94 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 3,79 - 3,06 (m, 24H),
 2,91 - 2,79 (m, 4H), 2,64 - 2,53 (m, 4H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 2H), 1,38 - 1,31 (m, 6H), 1,14 - 1,03 (m, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 69

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

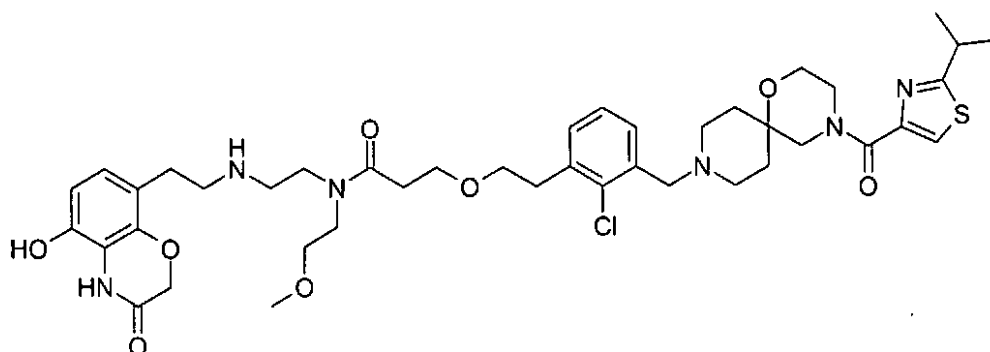


m/z 809 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, $90^\circ C$) δ 9,40 (s, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,14 (m, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 6,53 - 6,44 (m, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 2H),
 4,32 (s, 2H), 3,82 - 3,45 (m, 12H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 6H), 2,93 - 2,77 (m, 6H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,85 - 1,68 (m, 2H),
 1,15 - 1,00 (m, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 70

Ditrifluoroacetato de 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-*N*-(2-metoxietil)propanamida

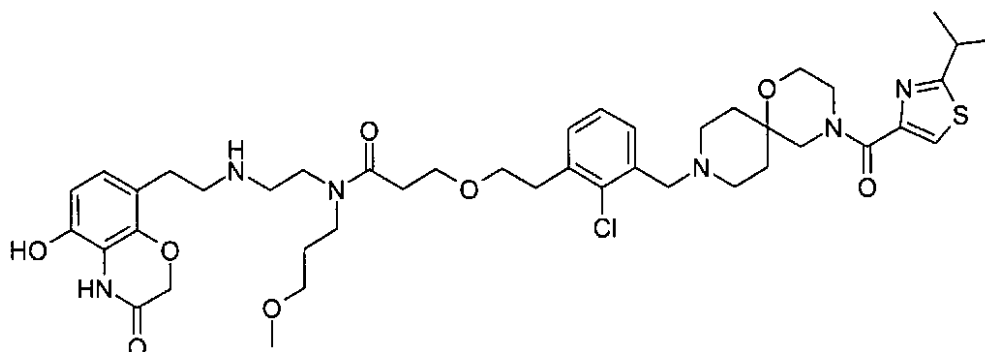


m/z 841 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,59 - 4,54 (m, 2H), 3,97 - 3,30 (m, 24H), 3,25 - 3,19 (m, 4H), 3,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 71

Ditrifluoroacetato de 3-(2-cloro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metoxipropil)propanamida

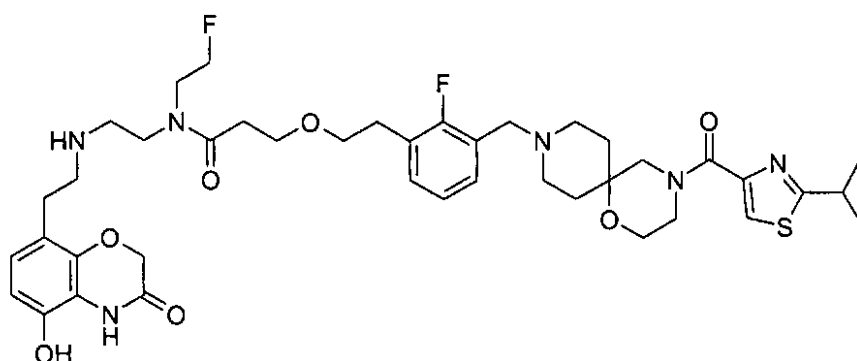


m/z 855 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,56 - 4,52 (m, 2H), 3,95 - 3,38 (m, 24H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 3,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 4H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 72

Ditrifluoroacetato de 3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-fluoroetil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

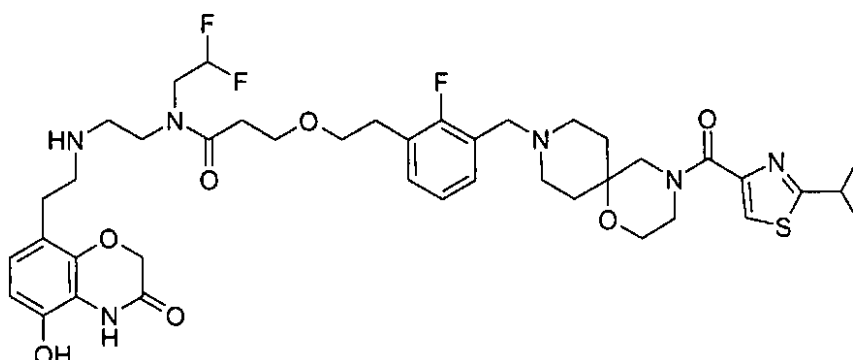


m/z 813 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,38 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H),
 5 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H),
 4,53 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 14H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,25 -
 3,18 (m, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 6H), 2,89-2,81 (m, 4H), 2,58 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,08 - 1,99
 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). No se observaron cuatro protones
 intercambiables.

10 **Ejemplo 73**

Ditrifluoroacetato de *N*-(2,2-difluoroetil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida



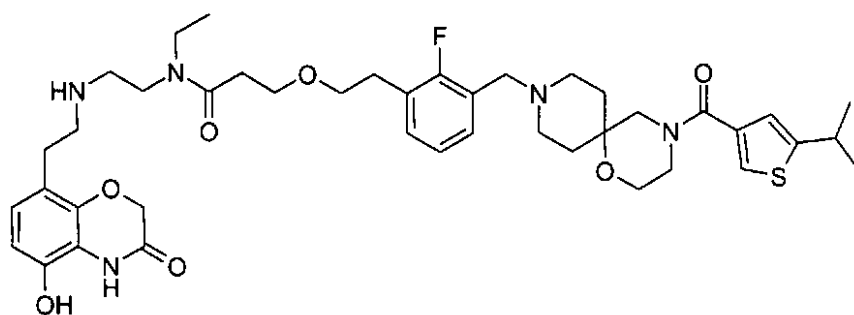
15 m/z 831 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 7,4$ Hz,
 2H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,35 - 5,92
 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 14H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,20 - 3,02
 (m, 8H), 2,91 - 2,79 (m, 4H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 2H),
 20 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 74

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-3-(2-fluoro-3-((4-(5-isopropiltiofena-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

173

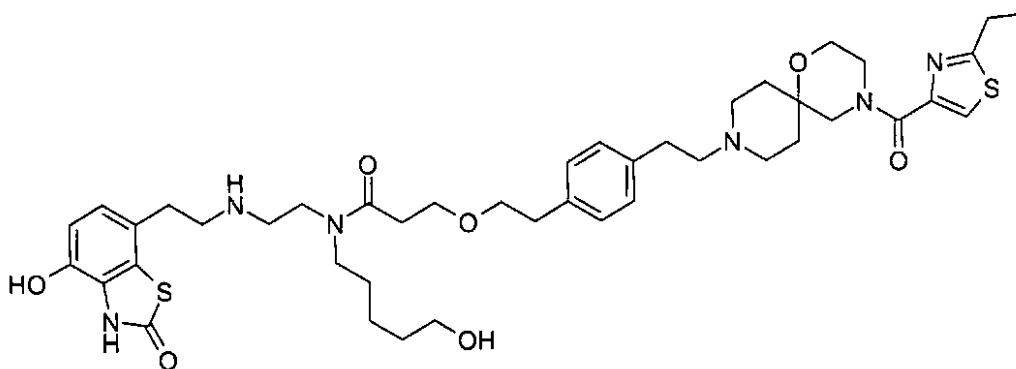


m/z 794 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 1H), 6,50 - 6,45 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,40 - 4,35 (m, 2H), 3,75 - 3,10 (m, 25H), 2,97 - 2,85 (m, 4H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Ejemplo 75

Diformato de 3-(4-(2-(4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-*N*-(5-hidroxipentil)propanamida



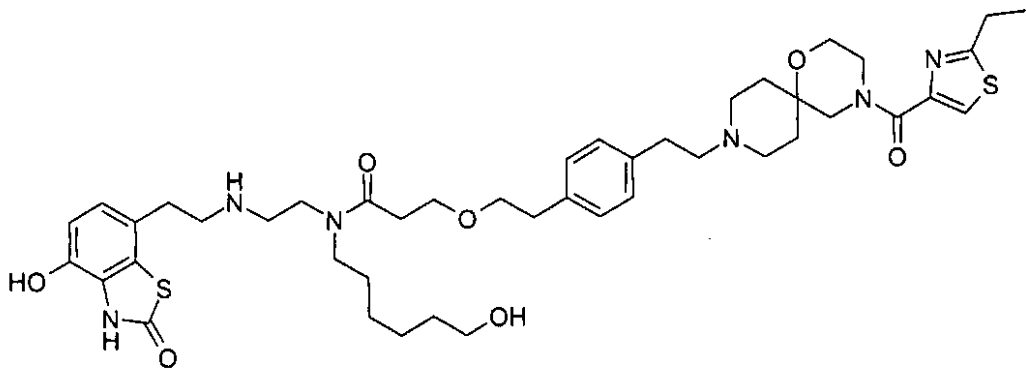
m/z 837 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,16 (s, 4H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 3,88 - 2,84 (m, 32H), 2,80 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 4H), 1,41 - 1,29 (m, 5H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 76

Diformato de 3-(4-(2-(4-(2-Etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-*N*-(6-hidroxihexil)propanamida

194



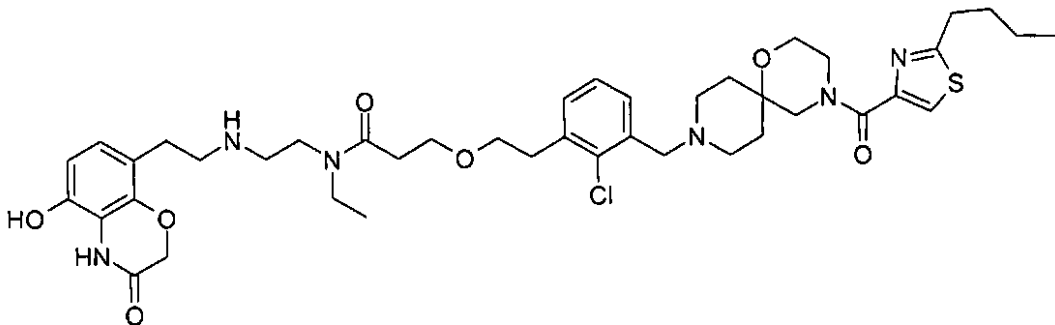
m/z 851 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ .40 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 4H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 3,88 - 2,84 (m, 32H), 2,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 4H), 1,43 - 1,26 (m, 7H).

No se observaron cuatro protones intercambiables.

Ejemplo 77

Ditrifluoroacetato de 3-(3-((4-(2-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)-2-clorofenetoxi)-N-etil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida



m/z 825 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7,89 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 3,85 - 2,98 (m, 26H), 2,89 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 4H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

Los ejemplos 45 a 77 se prepararon utilizando los siguientes intermediarios aromáticos, ácidos carboxílicos y aminas:

Número de ejemplo	Intermediario aromático	Ácido carboxílico	Amina
45	2-(4-(bromometil)fenil)etanol [Nota 1]	Ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico	N-(2,2-dimetoxietil)ciclohexa namina

			[Nota 2]
46	Intermediario aromático 1	Ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
47	Intermediario aromático 4	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [Nota 2]
48	Intermediario aromático 6	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
49	Intermediario aromático 7	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [Nota 2]
50	Intermediario aromático 8	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
51	Intermediario aromático 12	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [Nota 2]
52	Intermediario aromático 13	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
53	Intermediario aromático 14	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [Nota 2]
54	Intermediario aromático 15	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 6
55	Intermediario aromático 16	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -metil-2,2-dimetoxietanamina
56	Intermediario aromático 17	Ácido 2-	<i>N</i> -(2,2-

		isopropiltiazol-4-carboxílico	dimetoxietil)ciclohexa namina [Nota 2]
57	Intermediario aromático 18	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexa namina [Nota 2]
58	Intermediario aromático 19	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexa namina [Nota 2]
59	3-(2-hidroxietoxi)benzaldehído [Nota 4]	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexa namina [Nota 2]
60	3-(3-hidroxi)propoxi)benzaldehído [Nota 5]	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexa namina [Nota 2]
61	2-(3-(3-bromopropoxi)fenil)etanol [Nota 6]	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
62	2-(4-(3-bromopropoxi)fenil)etanol [Nota 6]	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
63	Intermediario aromático 20	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexa namina [Nota 2]
64	Intermediario aromático 22	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 6
65	Intermediario aromático 23	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)butan-1- amina [Nota 7]

66	Intermediario aromático 24	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
67	Intermediario aromático 25	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [Nota 2]
68	Intermediario aromático 26	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
69	Intermediario aromático 5	Ácido carboxílico 4	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
70	Intermediario aromático 11	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	2,2-dimetoxi- <i>N</i> -(2-metoxietil)etanamina [Nota 8]
71	Intermediario aromático 11	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 9
72	Intermediario aromático 5	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 12
73	Intermediario aromático 5	Ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico	Amina 13
74	Intermediario aromático 5	5-isopropiltiofena-3-carboxílico ácido	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]
75 [Nota 9]	2-(4-(2-bromoetil)fenil)etanol [Nota 10]	Ácido carboxílico 1	Amina 10
76 [Nota 9]	2-(4-(2-bromoetil)fenil)etanol [Nota 10]	Ácido carboxílico 1	Amina 11
77	Intermediario aromático 11	Ácido carboxílico 5	<i>N</i> -etil-2,2-dimetoxietanamina [Nota 3]

Nota 1: Tet. Lett. 1987, 28(13), 1401.

Nota 2: WO 2008075025.

Nota 3: US 2707186.

Nota 4: WO 9733202.

5 Nota 5: Org. Proc. Res. Dev. 2007, 11(6), 1043.

Nota 6: WO 2008096127.

Nota 7: J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6), 2272.

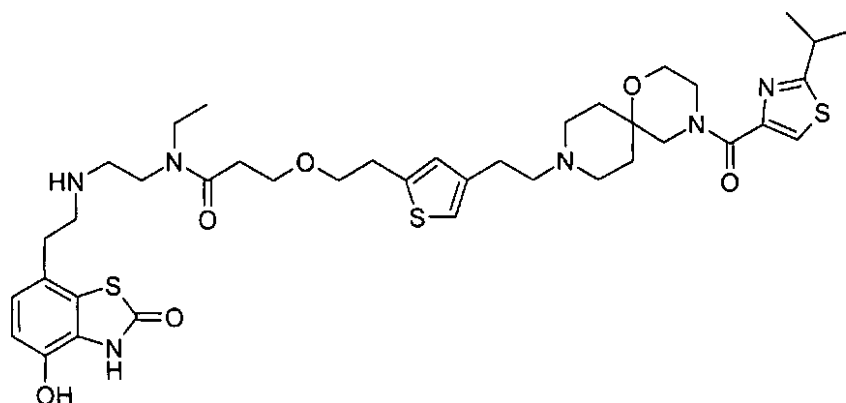
Nota 8: EP 1852434.

Nota 9: Se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 30-70% de metanol en 0,2% de ácido fórmico acuoso).

Nota 10: Organometallics 2002, 21(20), 4217.

Ejemplo 78

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etoxi)propanamida



Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, de la etapa e, utilizando terc-butilo 3-(2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etoxi)propanoato (0,84 g) en lugar de 3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo en la etapa e.

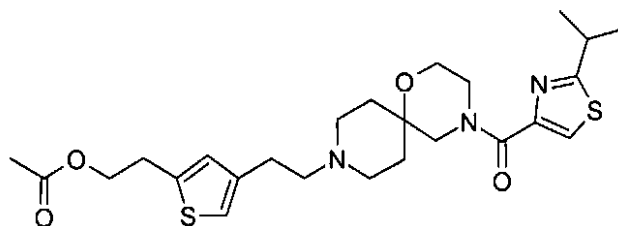
Rendimiento 0,18 g.

m/z 799 M^+ (MultiModo+).

^1H NMR (400 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7,95 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 8H), 3,60 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,42 - 3,28 (m, 7H), 3,20 - 3,06 (m, 6H), 2,98 - 2,91 (m, 4H), 2,84 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H). No se observaron cinco protones intercambiables.

El 3-(2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etoxi)propanoato de terc-butilo que se usó como un material de partida se preparó como se indica continuación:

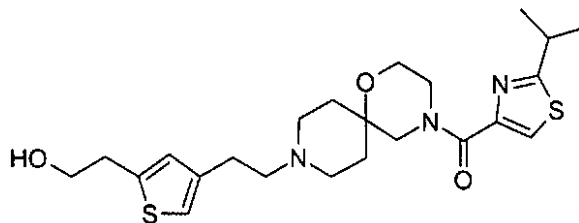
a) 2-(4-(2-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)acetato de etilo



Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa c utilizando la sal hidrocloreto de (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona [Ejemplo 27, etapa a] (1 g) en lugar de su sal de trifluoroacetato y 2-(4-(2-(metilsulfonilo)etil)tiofen-2-il)acetato de etilo [Intermediario aromático 21] (0,8 g) en lugar de metanosulfonato de 4-(2-hidroxietil)fenetilo. Rendimiento 1 g.

m/z 506 (M+H)⁺ (APCI).

b) (9-(2-(5-(2-Hidroxietil)tiofen-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona

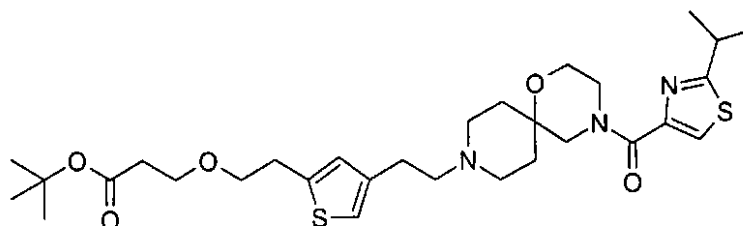


Se agregó hidróxido de sodio acuoso (1M, 4,9 mL) a una solución de 2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)acetato de etilo [Ejemplo 78, etapa a] (1,0 g) en metanol (20 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 20°C. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera y se separó.

La fase orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,92 g.

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 7,91 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,39 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 8H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,86 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,52 - 2,30 (m, 6H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

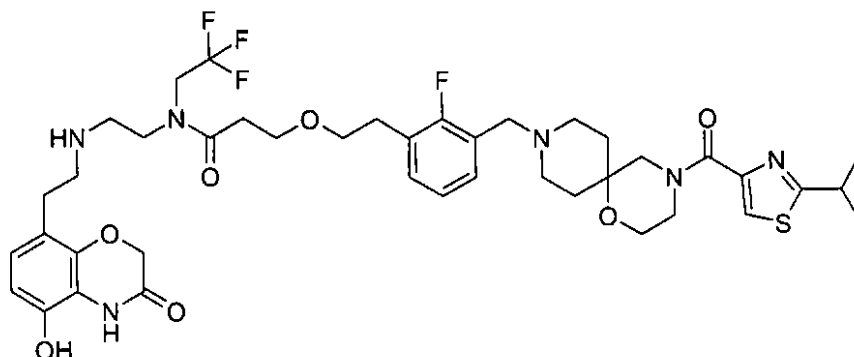
c) 3-(2-(4-(2-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etoxi)propanoato de terc-butilo



Se agregó en una porción hidróxido de benciltrimetilamonio (40% en agua, 0,27 mL) a una
 5 solución agitada de (9-(2-(5-(2-hidroxietil)tiofen-3-il)etil)-1-oxa-4,9-
 diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona [Ejemplo 78, etapa b] (0,92
 g) y acrilato de terc-butilo (0,38 g) en tolueno (1 mL). La mezcla resultante se agitó
 vigorosamente a 20°C durante 4 horas. Se agregó acetonitrilo (1 mL), la mezcla se agitó
 durante 18 horas y se purificó sin elaboración. El producto en bruto se purificó mediante
 10 cromatografía de sílice ultrarrápida, utilizando 6% de metanol acetato de etilo con 1% de
 solventes de trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a
 sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,84 g.
 m/z 592 ($M+H$)⁺ (APCI).

Ejemplo 79

15 **Ditrifluoroacetato de N-Etil-N-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etoxi)propanamida**



Se agregó monohidrato de ácido tósico (0,33 g) a una solución de N-(2,2-dimetoxietil)-3-
 20 (2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (0,15 g) en DCM (3 mL) y la mezcla
 resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La solución se agregó a una
 suspensión de hidrocloreuro de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-
 ona [WO 2008075025] (0,078 g) y bicarbonato de sodio (0,17 g) en una mezcla de NMP (2
 25 mL) y agua (0,2 mL), y la solución turbia resultante se agitó vigorosamente durante 10
 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,14 g) y la mezcla resultante se agitó
 vigorosamente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15

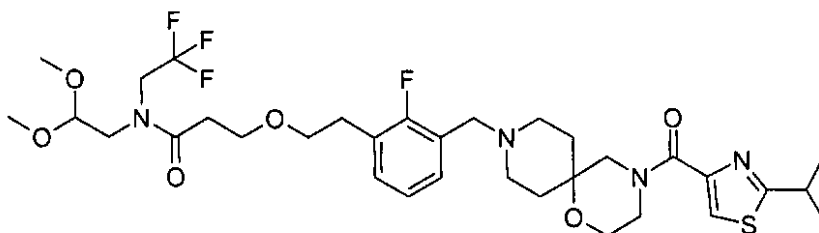
mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con 10% de salmuera (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 20-55% de metanol en 0,1% de TFA acuoso). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar producto impuro, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Sunfire™, Gradiente: 10-40% de acetonitrilo en 0,1% acuoso ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto deseado se trataron con ácido trifluoroacético (20 mg) y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 20 mg.

m/z 849 M⁺ (MultiModo+).

¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO, 90°C) δ 9,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,31 - 4,15 (m, 4H), 3,75 - 3,61 (m, 12H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,20 - 3,01 (m, 8H), 2,91 - 2,79 (m, 4H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

La *N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida utilizada como material de partida se preparó como se indica continuación:

a) *N*-(2,2-Dimetoxietil)-3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida

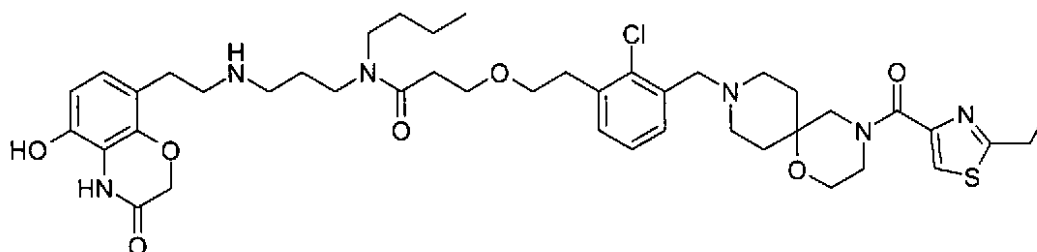


Se agregó HATU (0,30 g) en una porción a una solución fría (baño de hielo) de ácido 3-(2-fluoro-3-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanoico [Ejemplo 7, etapa d] (0,32 g) y *N*-(2,2-dimetoxietil)-2,2,2-trifluoroetanamina [Amina 14] (0,17 g) y trietilamina (0,25 mL) en DMF (7 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 3 días, se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera (x 2), se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, utilizando 5% de metanol acetato de etilo con 1% de solventes de trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,15 g.

m/z 703 (M+H)⁺ (APCI).

Ejemplo 80

Ditrifluoroacetato de *N*-etil-*N*-(2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)etil)-3-(2-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)tiofen-2-il)etoxi)propanamida



Una solución de trióxido piridina de sulfuro (0,20 g) se disolvió en DMSO (5 mL) se agregó por goteo durante un período de 3 minutos a una solución agitada de *N*-butil-3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(3-hidroxipropil)propanamida (0,28 g) y trietilamina (0,18 mL) en DMSO (5 mL) y DCM (10 mL) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 mL), se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (5 mL), hidrocloreuro de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [WO 2008075025] (0,11 g) se agregó, seguido de ácido acético (0,025 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,04 g) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con 10% de salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 97,25:2,5:0,25 a 92,3:7:0,7 DCM:metanol:amoníaco acuoso '880'. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. La goma resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Sunfire™, gradiente: 40-60% de metanol en 0,2% de TFA acuoso). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron, se hicieron azeotrópicas con acetonitrilo y se trituraron con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,10 g.

m/z 839 M^+ (MultiModo+).

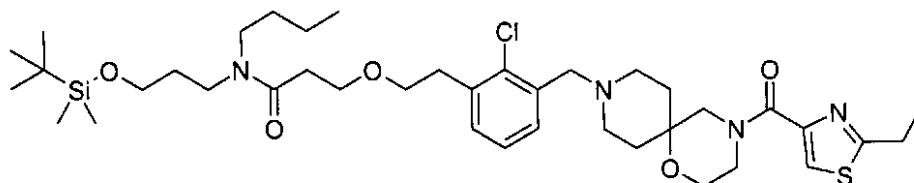
^1H NMR (500 MHz, D_6 -DMSO, 90°C) δ 9,35 (s, 1H), 8,71 - 8,45 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,78 - 3,61 (m, 10H), 3,39 - 2,80 (m, 18H), 2,58 -

2,53 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 4H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 5H), 0,97 - 0,84 (m, 3H). No se observaron dos protones intercambiables.

La *N*-butil-3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(3-hidroxipropil)propanamida utilizada como material de partida se

5 preparó como se indica continuación:

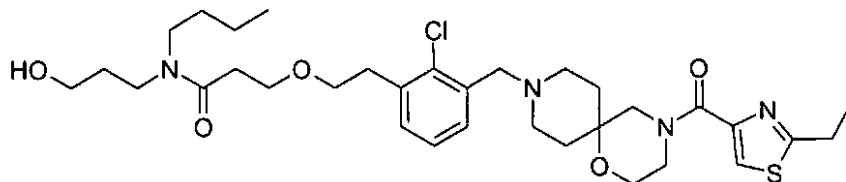
a) *N*-Butil-*N*-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida



10 Se preparó mediante el método del Ejemplo 26, etapa f utilizando *N*-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)butan-1-amina [Amina 15] (0,17 g) en lugar de *N*-etil-2,2-dimetoxietanamina. Rendimiento 0,47 g.

m/z 763 M^+ (APCI).

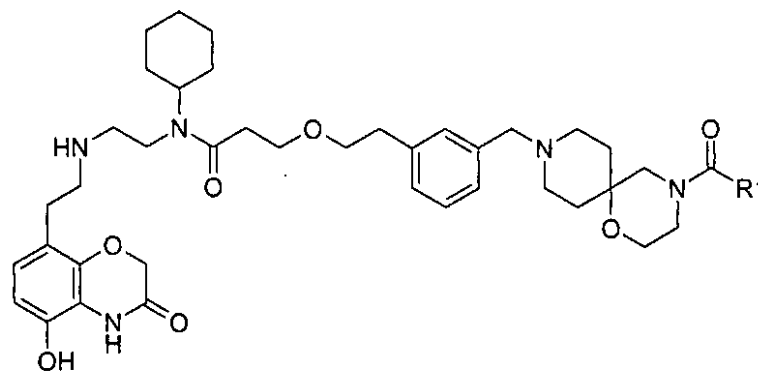
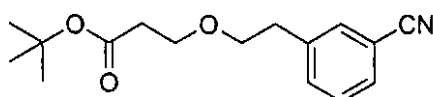
b) *N*-Butil-3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-*N*-(3-hidroxipropil)propanamida



15

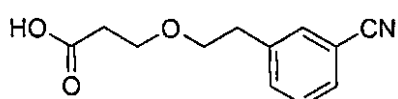
Se agregó TBAF (1M en THF, 0,62 mL) a una solución de *N*-butil-*N*-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-3-(2-cloro-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida [Ejemplo 80, etapa a] (0,47 g) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se

20 purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, gradiente de elución de 1:1:0,05 acetato de etilo:isohexano:triethylamina a 95:5 acetato de etilo:triethylamina, para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. Rendimiento 0,40 g. *m/z* 649 M^+ (APCI).

Ejemplos 81-175**a) 3-(3-Cianofenetoxy)propanoato de terc-butilo**

Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa d, utilizando 3-(2-hidroxietil)benzonitrilo [WO 2007069986] (4,3 g) en lugar de (9-(4-(2-hidroxietil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona. La purificación se realizó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida utilizando 15% de acetato de etilo en isohexano como solvente. Rendimiento 7,0 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

b) Ácido 3-(3-cianofenetoxy)propanoico

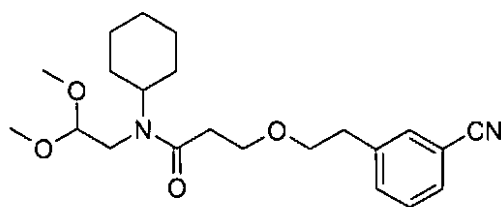
Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa e utilizando 3-(3-cianofenetoxy)propanoato de terc-butilo [Ejemplos 81-175, etapa a] (7,0 g) en lugar de 3-(4-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etil)fenetoxy)propanoato de terc-butilo. Después de que se concentró al vacío, el residuo se hizo azeotrópico con tolueno (x 2) para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,8 g.

m/z 218 (M-H)⁻ (APCI).

c) 3-(3-Cianofenetoxy)-N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida

25

185

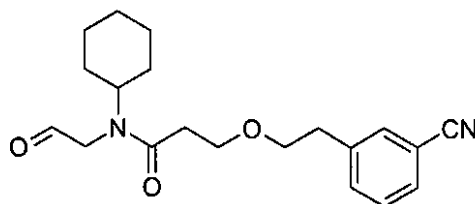


Una solución incolora de ácido 3-(3-cianofenetoxy)propanoico [Ejemplos 81-175, etapa b] (5,55 g) en diclorometano (110 mL) y *N,N*-dimetilformamida (0,22 mL) se trató con cloruro de oxalilo (2,7 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 horas y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en más diclorometano (50 mL) y se agregó por goteo durante 1 hora a una solución enfriada en hielo de *N*-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina [WO 2008075025] (5,68 g) y base de Hunig (8,85 mL) en diclorometano (100 mL). La solución resultante se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró en sílice ultrarrápida (50 mL) al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con 75% de acetato de etilo en isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 8,8 g.

m/z 389 (M+H)⁺ (APCI).

15

d) 3-(3-Cianofenetoxy)-*N*-ciclohexil-*N*-(2-oxoetil)propanamida

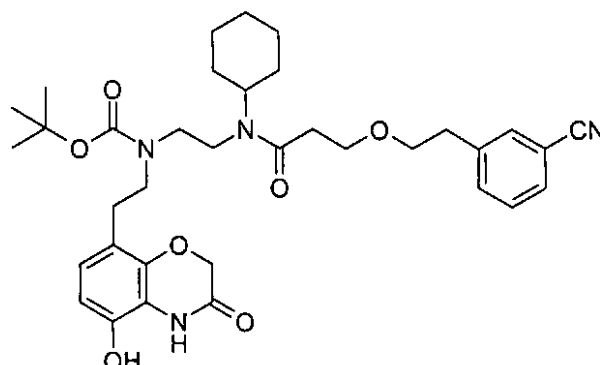


Se preparó mediante el método del Ejemplo 42, etapa d, utilizando 3-(3-cianofenetoxy)-*N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)propanamida [Ejemplos 81-175, etapa c] (8,8 g) en lugar de *N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-((4-(2-metiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxy)propanamida. Rendimiento 8,0 g.

m/z 343 (M+H)⁺ (APCI).

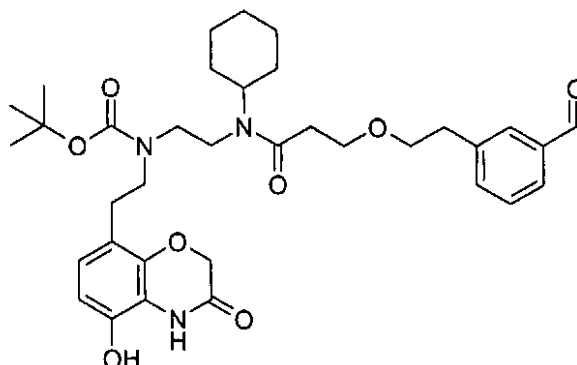
25

e) 2-(3-(3-Cianofenetoxy)-*N*-ciclohexilpropanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 3-(3-cianofenetoxy)-*N*-ciclohexil-*N*-(2-oxoetil)propanamida [Ejemplos
 5 81-175, etapa d] (7,8 g) en NMP (450 mL) y agua (23 mL) se agregó hidrocloreto de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [WO 2008075025] (6,1 g) y bicarbonato de sodio (2,1 g). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (7,3 g). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (900 mL) y agua (900 mL). Se agregó bicarbonato de sodio (9,6 g), junto
 10 con dicarbonato de di-terc-butilo (5,0 g), y la mezcla de dos fases se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera, se secaron (MgSO₄) y concentraron en sílice ultrarrápida (50 mL) al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó
 15 con 75% de acetato de etilo en isohexano, seguido de 100% de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento 7,3 g. m/z 633 (M-H)⁺ (APCI).

f) 2-(*N*-Ciclohexil-3-(3-formilfenetoxy)propanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo



20

A una solución agitada de 2-(3-(3-cianofenetoxy)-*N*-ciclohexilpropanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo [Ejemplos 81-175, etapa e] (7,3 g) en piridina (115 mL), ácido acético (58 mL) y agua (58 mL), previamente enfriada en hielo-agua bajo nitrógeno, se agregó monohidrato de

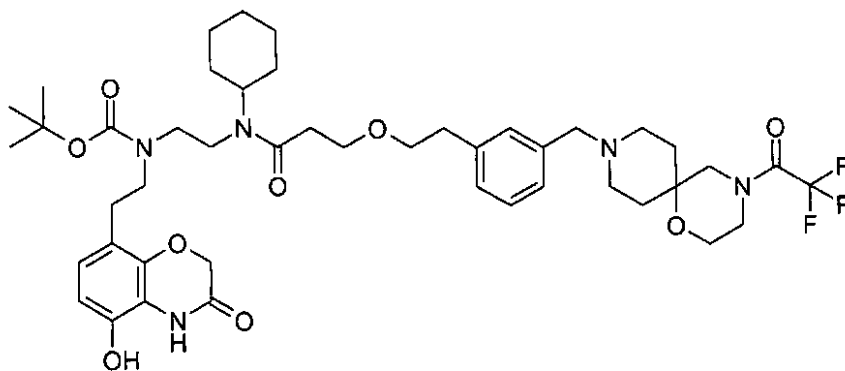
hipofosfito de sodio (14,6 g) seguido de níquel Raney® (50% en agua, 3,0 g). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 8 horas, después se dejó enfriar y reposar durante el fin de semana. Se agregó Celite y la suspensión se filtró a través una almohadilla de Celite, el residuo se lavó bien con ácido acético y acetato de etilo. El filtrado se lavó tres veces con

5 agua, una vez con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró al vacío. El residuo se hizo azeotrópico dos veces con tolueno para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma amarilla clara. Rendimiento 6,6 g.

m/z 636 (M-H)⁻ (APCI).

g) 2-(N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-

10 benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo



Una solución de trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)etanona [Ejemplo 9, etapa a] (4,5 g) en NMP (30 mL) se trató con ácido acético (0,6

15 mL), se agitó durante 5 minutos y se agregó en una porción a 2-(N-ciclohexil-3-(3-formilfenetoxi)propanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo [Ejemplos 81-175, etapa f] (6,6 g) y se completó la transferencia con más NMP (30 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se enfrió en un baño de hielo-agua y se trató con

20 triacetoxiborohidruro de sodio (3,3 g) en una porción. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se agregó más borohidruro de sodio (2,2 g) y la mezcla se agitó durante 5 horas adicionales. La mezcla se vertió cuidadosamente en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, una vez con salmuera, se

25 secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron en sílice ultrarrápida (100 mL) al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con ácido acético:metanol:diclorometano (1:5:94) para eluir el alcohol de bencilo correspondiente a material de partida reducido, 100% de diclorometano para lavar la columna del ácido acético y después trietilamina:metanol:diclorometano (1:5:94) para eluir

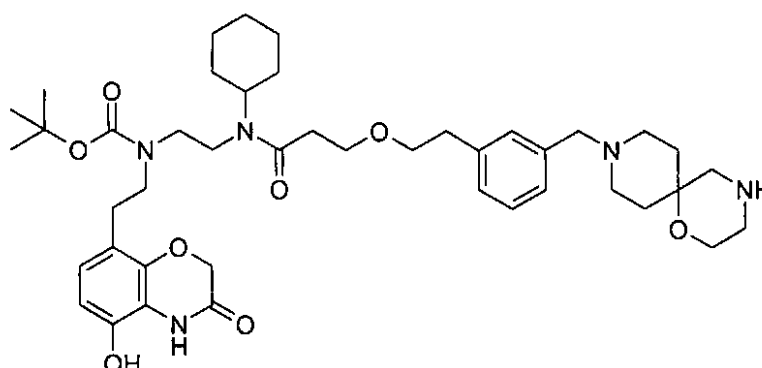
30 el producto. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y

concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma blancuzca. Rendimiento 4,6 g.

m/z 873 (M-H)⁻ (APCI).

h) 2-(3-(3-(1-Oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenetoxi)-N-

ciclohexilpropanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo



Una solución de 2-(N-ciclohexil-3-(3-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-oxa-4,9-

diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-

dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo [Ejemplos 81-175, etapa

g] (1,1 g) en metanol (10 mL) se trató con 35% de amoníaco acuoso (2,5 mL), se agitó a

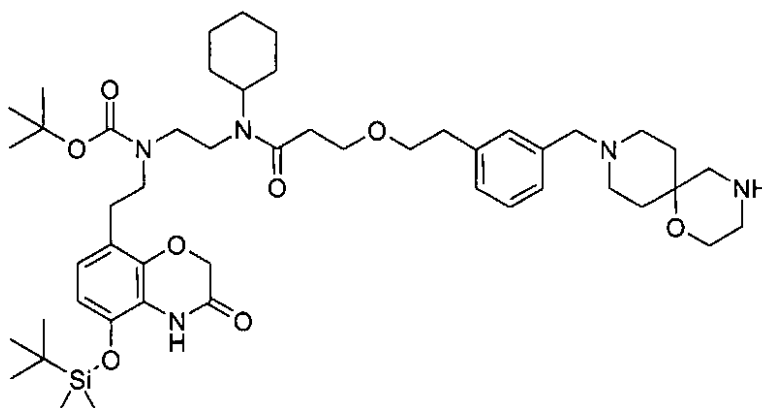
temperatura ambiente durante 4,25 horas y se concentró al vacío para proporcionar el

compuesto del subtítulo como una espuma amarilla clara. Rendimiento 0,97 g.

m/z 778 M⁺ (APCI).

i) 2-(3-(3-(1-Oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenetoxi)-N-

ciclohexilpropanamido)etil(2-(5-(terc-butildimetilsililo)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo



Se disolvió 2-(3-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenetoxi)-N-

ciclohexilpropanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-

il)etil)carbamato de terc-butilo [Ejemplos 81-175, etapa h] (0,97 g) en NMP (10 mL) y se

trató con base de Hunig (1,0 mL) seguido de cloruro de terc-butildimetilsililo (0,45 g). La

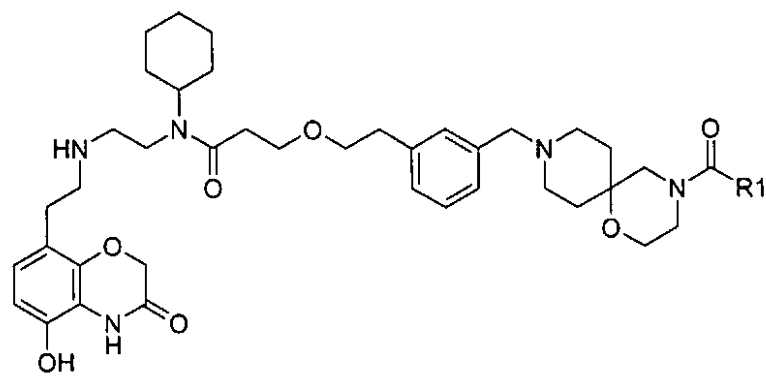
mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se vertió en

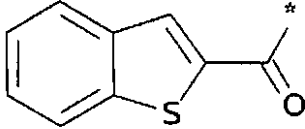
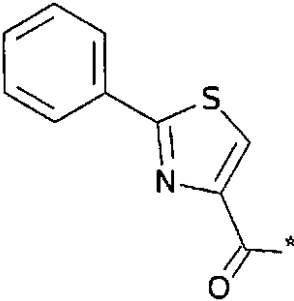
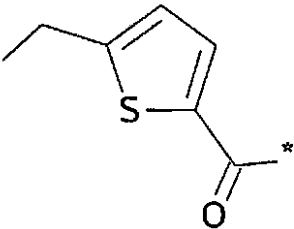
solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua, una vez con salmuera, se secaron (MgSO_4) y concentraron en sílice ultrarrápida (20 mL) al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice que se eluyó con
5 trietilamina:metanol:diclorometano (1:5:94) para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento 0,81 g.
 m/z 892 M^+ (APCI).

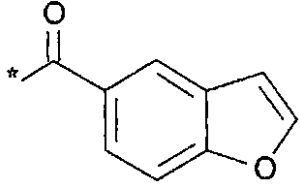
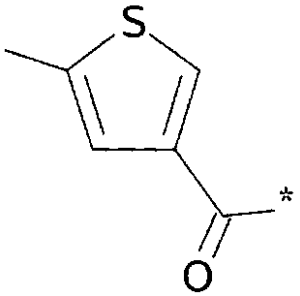
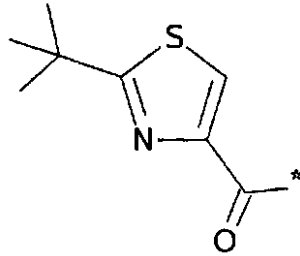
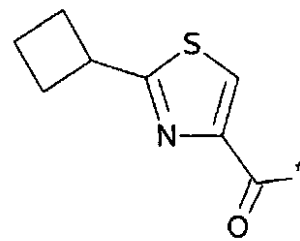
j) Síntesis paralela – Preparación de Ejemplos 81-175

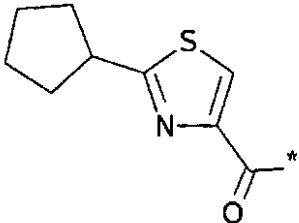
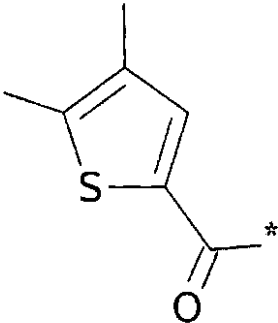
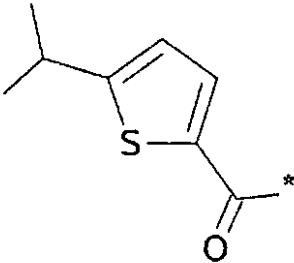
Una solución de 2-(3-(3-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-ilmetil)fenetoxi)-*N*-
10 ciclohexilpropanamido)etil(2-(5-(terc-butildimetilsililoxi)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-
benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato de terc-butilo [Ejemplos 81-175, etapa i] (1,04 g)
y trietilamina (0,5 mL) en NMP (2,5 mL) se dispensó en alícuotas de volumen total 30 μL
en soluciones o suspensiones de los ácidos carboxílicos apropiados (0,01 mmol) en NMP
(80 μL). A cada mezcla de reacción se agregó una solución de HATU (4,9 mg) en NMP
15 (30 μL). Las mezclas de reacción se agitaron para mezclar y se dejaron reposar a
temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetonitrilo (800 μL) y las mezclas se
pasaron a través de resina Tosic-65 (350 mg). La resina se lavó con acetonitrilo (800 μL) y
los lavados combinados se recogieron y se pasaron nuevamente a través de resina Tosic-
65. Los lavados combinados se recogieron y se pasaron dos veces a través de una segunda
20 carga de resina Tosic-65 (350 mg). Las dos cargas de resina se separaron y se lavaron con
acetonitrilo (3 mL). Una solución de amoníaco en metanol (3,5M, 2,4 mL) se pasó por
separado a través de las dos cargas de resina y los dos conjuntos de lavados se recogieron y
se evaporaron bajo una corriente de gas de nitrógeno. Los dos conjuntos de residuos
resultantes se combinaron en metanol y se evaporaron bajo una corriente de gas de
25 nitrógeno. Los residuos se disolvieron en ácido fórmico (300 μL), se agitaron para mezclar
y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetonitrilo (800
 μL) y las soluciones se pasaron a través de resina Tosic-65 (350 mg). La resina se lavó con
acetonitrilo (800 μL) y los lavados combinados se recogieron y se pasaron a través de
resina Tosic-65 dos veces más. La resina se lavó con acetonitrilo (3 mL). una solución de
30 amoníaco en metanol (3,5M, 2,4 mL) se pasó a través de la resina y los lavados resultantes
se recogieron y se evaporaron bajo una corriente de gas de nitrógeno. Se agregó DMSO
(360 μL) a los residuos y la solución resultantes se purificaron mediante HPLC
preparativa utilizando una columna Waters Sunfire™ Prep C18 (19 x 50 mm, 5 μm) que se
eluyó con un gradiente de acetonitrilo en 0,1% de TFA acuoso. Las fracciones que
35 contenían el producto se evaporaron para proporcionar los compuestos del título como sus
sales del ácido trifluoroacético.

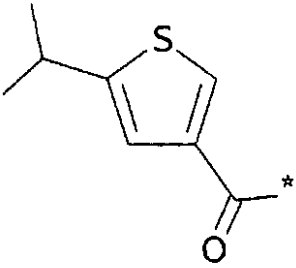
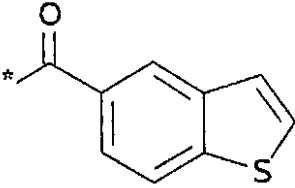
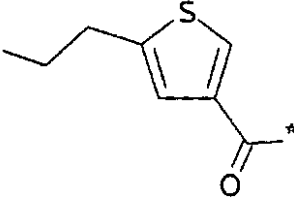
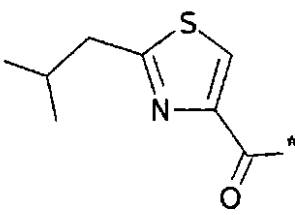
190

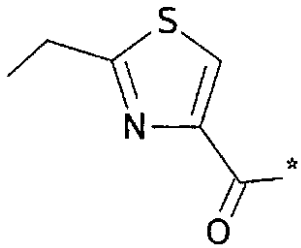
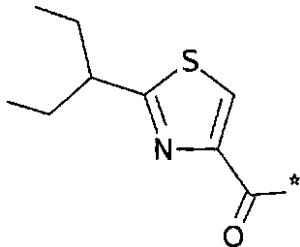
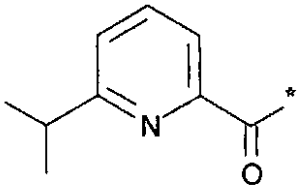


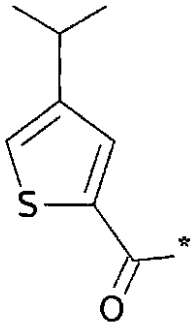
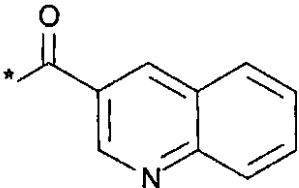
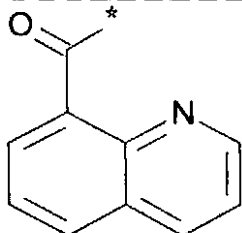
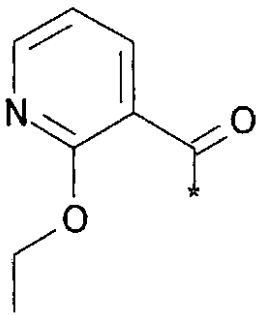
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
81		3-(3-((4-(Benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	838,08	837,41	1,50
82		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-feniltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	865,11	864,42	1,51
83		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(5-etiltiofena-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	816,07	815,43	1,47

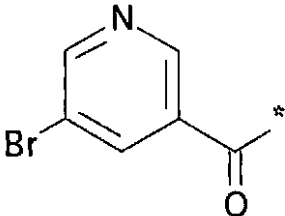
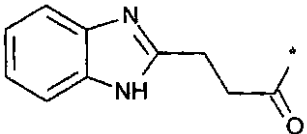
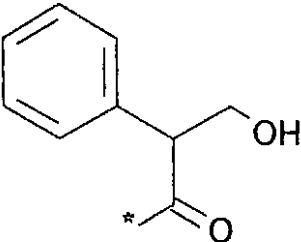
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
84		3-(3-((4-(Benzofuran-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	822,02	821,44	1,42
85		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(5-metiltiofena-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	802,05	801,41	1,39
86		3-(3-((4-(2-terc-butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	845,12	844,46	1,44
87		3-(3-((4-(2-ciclobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-	843,10	842,44	1,45

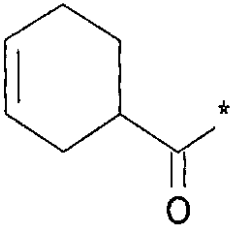
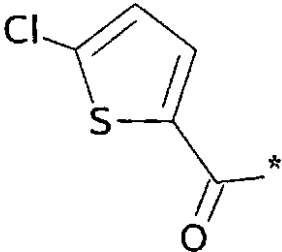
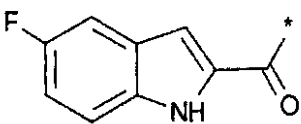
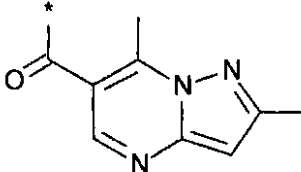
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
		2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida			
88		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2-ciclopentiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	857,13	856,46	1,49
89		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(4,5-dimetiltiofena-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	816,07	815,43	1,44
90		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(5-isopropiltiofena-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	830,10	829,44	1,51

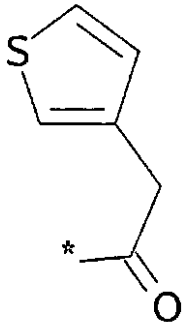
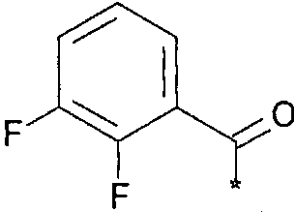
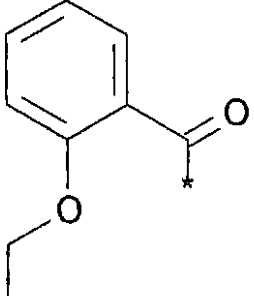
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
91		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(5-isopropiltiofena-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	830,10	829,44	1,52
92		3-(3-((4-(Benzo[b]tiofeno-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	838,08	837,41	1,46
93		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(5-propiltiofena-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	830,10	829,44	1,53
94		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-isobutiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propana	845,12	844,46	1,49

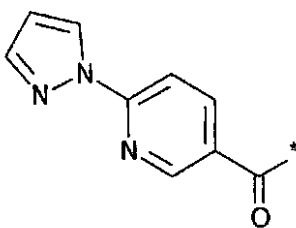
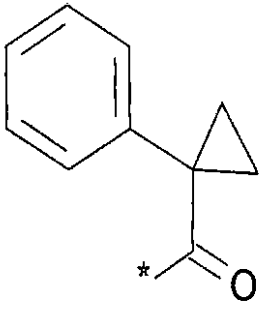
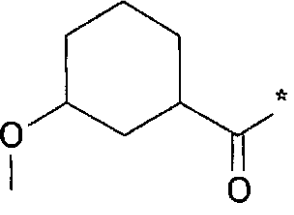
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
		mida			
95		<i>N</i> -Ciclohexil-3-((4-(2-etiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	817,06	816,42	1,37
96		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-((4-(2-(pentan-3-il)tiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	859,14	858,47	1,51
97		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-((4-(6-isopropilpicolinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	825,06	824,48	1,43

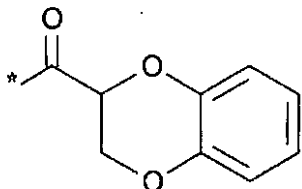
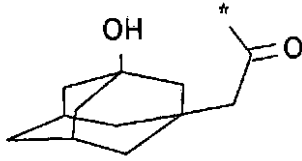
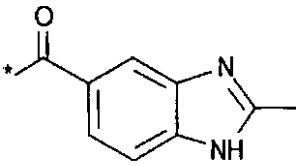
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
98		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(4-isopropiltiofena-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	830,10	829,44	1,48
99		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(quinolina-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	833,04	832,45	1,35
100		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(quinolina-8-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	833,04	832,45	1,35
101		<i>N</i> -Ciclohexil-3-(3-((4-(2-etoxinicotinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanam	827,04	826,46	1,38

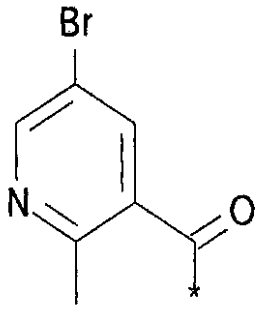
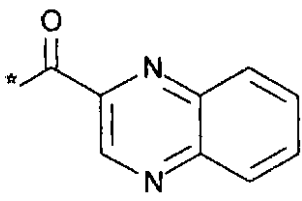
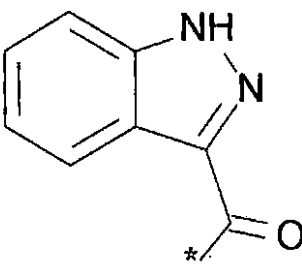
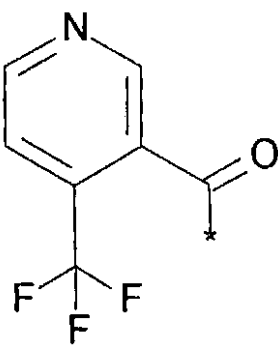
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
		ida			
102		3-(3-((4-(5-Bromonicotinoyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	861,88	860,35	1,35
103		3-(3-((4-(3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)propanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	850,07	849,48	1,23
104		<i>N</i> -Ciclohexil-3-(3-((4-(3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	826,05	825,47	1,33

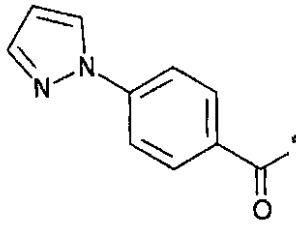
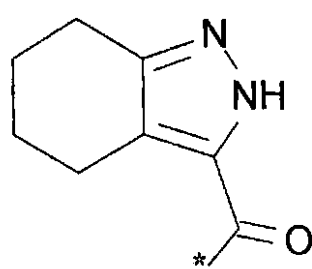
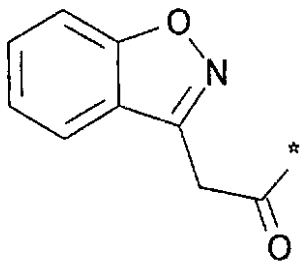
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
105		3-(3-((4-(Ciclohex-3-enocarbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	786,03	785,47	1,38
106		3-(3-((4-(5-Clorotiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	822,47	821,36	1,39
107		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(5-fluoro-1H-indol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	839,02	838,44	1,41
108		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-	851,06	850,47	1,36

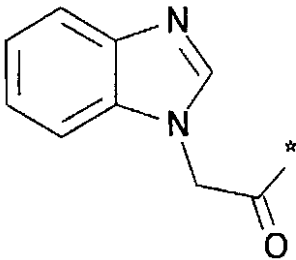
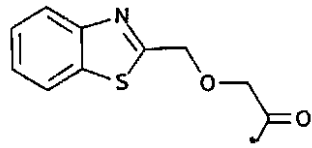
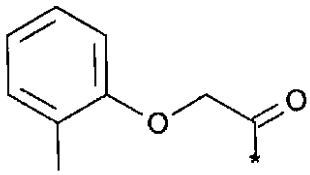
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
		dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida			
109		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-(tiofen-3-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	802,05	801,41	1,41
110		<i>N</i> -Ciclohexil-3-(3-((4-(2,3-difluorobenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	817,97	817,42	1,40
111		<i>N</i> -Ciclohexil-3-(3-((4-(2-etoxibenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	826,05	825,47	1,44

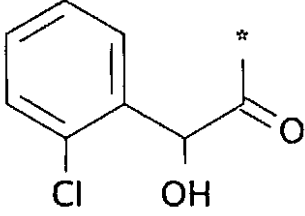
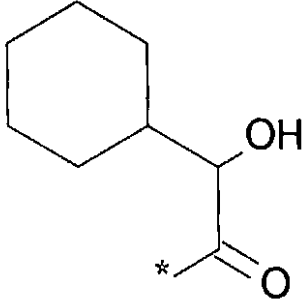
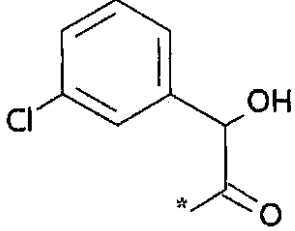
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
112		3-(3-((4-(6-(1H-Pirazol-1-il)nicotinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	849,05	848,46	1,37
113		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(1-fenilciclopropanocarbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	822,06	821,47	1,43
114		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(3-metoxiciclohexanocarbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	818,07	817,50	1,36

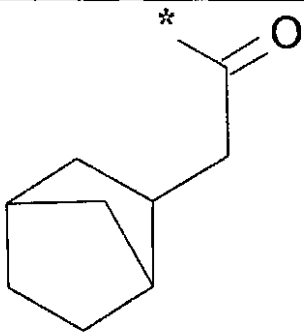
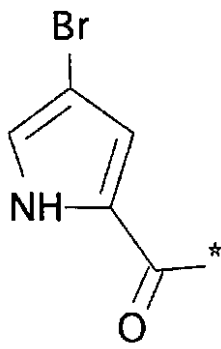
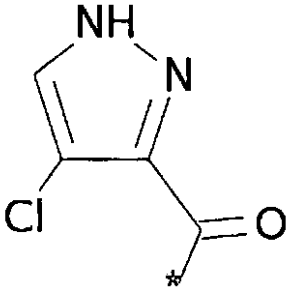
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
115		<i>N</i> -Ciclohexil-3-(3-((4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	840,03	839,45	1,42
116		<i>N</i> -Ciclohexil-3-[2-[3-[[10-[2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]metil]fenil]etoxi]- <i>N</i> -[2-[2-(5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il)etilamino]etil]propanamida	870,14	869,53	1,32
117		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	836,05	835,46	1,14

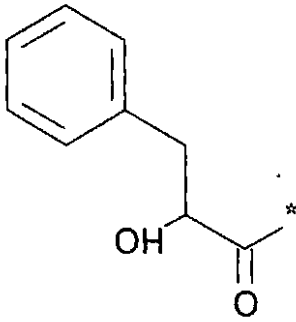
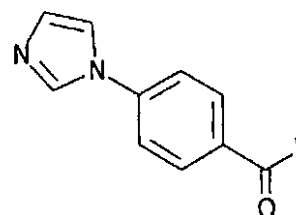
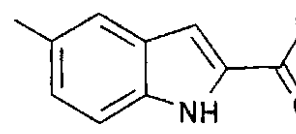
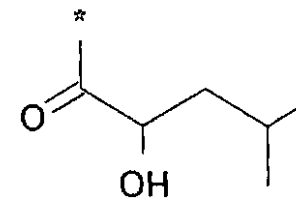
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
118		3-(3-((4-(5-Bromo-2-metilnicotinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	875,91	874,36	1,23
119		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(quinoxaline-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	834,03	833,45	1,42
120		3-(3-((4-(1H-Indazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	822,02	821,45	1,40
121		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(4-(trifluorometil)nicotinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-	850,98	850,42	1,38

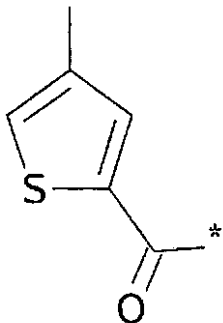
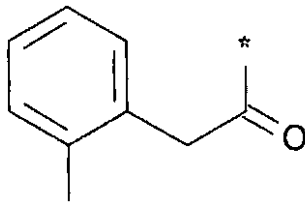
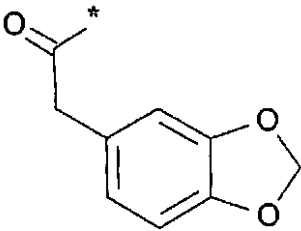
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
		il)metil)fenetoxi)propanamida			
122		3-(3-((4-(1H-Pirazol-1-il)benzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	848,06	847,46	1,39
123		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	826,05	825,48	1,36
124		3-(3-((4-(2-(Benzo[d]isoxazol-3-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	837,03	836,45	1,39

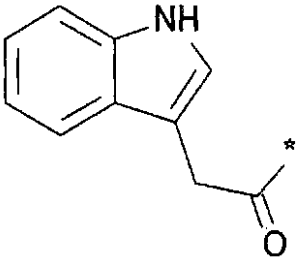
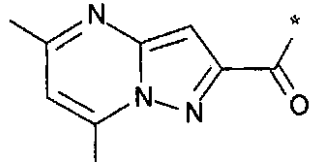
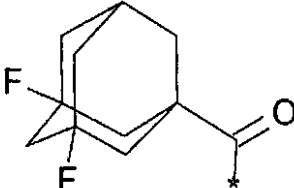
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
125		3-(3-((4-(2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	836,05	835,46	1,19
126		3-(3-((4-(2-(Benzo[d]thiazol-2-ilmetoxi)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	883,12	882,43	1,37
127		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-(o-toliloxi)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	826,05	825,47	1,33

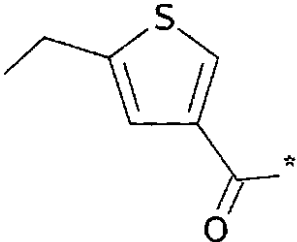
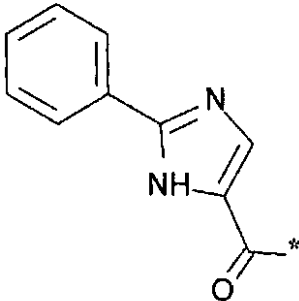
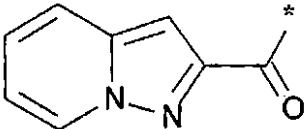
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
128		3-(3-((4-(2-(2-Clorofenil)-2-hidroxiacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	846,47	845,41	1,42
129		(S)-N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2-ciclohexil-2-hidroxiacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	818,07	817,50	1,40
130		(R)-3-(3-((4-(2-(3-Clorofenil)-2-hidroxiacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	846,47	845,41	1,43

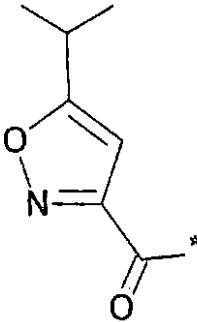
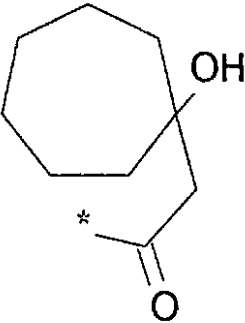
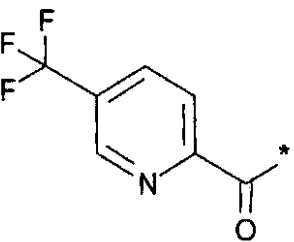
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
131		3-(3-((4-(2-((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-Biciclo[2,2,1]heptan-2-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	814,08	813,50	1,51
132		3-(3-((4-(4-Bromo-1H-pirrol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	849,87	848,35	1,42
133		3-(3-((4-(4-Cloro-1H-pirazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	806,40	805,39	1,28

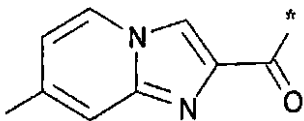
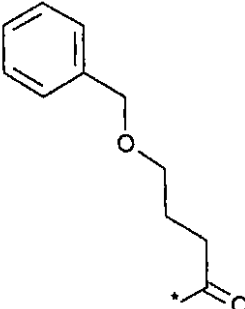
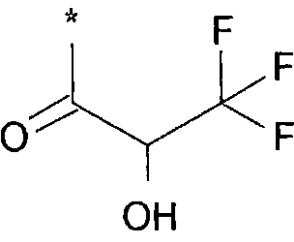
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
134		(S)-N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	826,05	825,47	1,35
135		3-(3-((4-(4-(1H-Imidazol-1-il)benzoi)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	848,06	847,46	1,17
136		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	835,06	834,47	1,44
137		(S)-N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-hidroxi-4-metilpentanoil)-1-oxa-4,9-	792,03	791,48	1,32

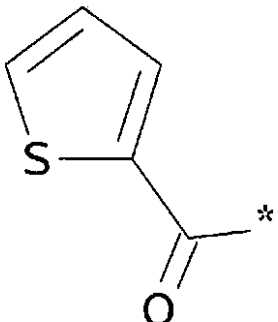
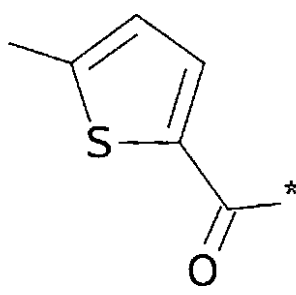
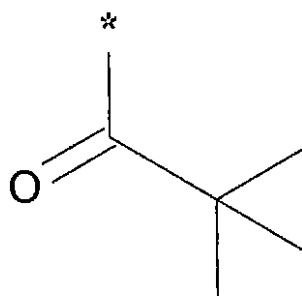
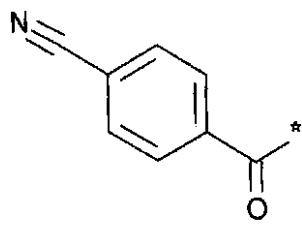
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
		diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida			
138		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(4-metiltiofena-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	802,05	801,41	1,27
139		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-o-tolilacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	810,05	809,47	1,48
140		3-(3-((4-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	840,03	839,45	1,40

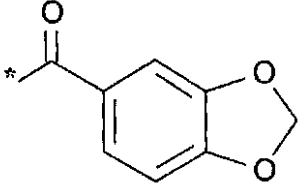
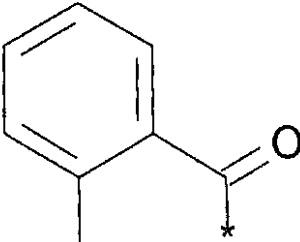
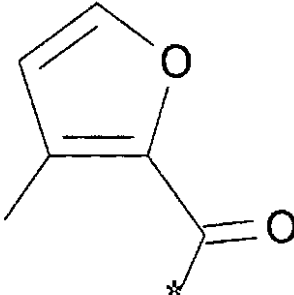
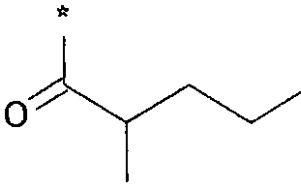
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
141		3-(3-((4-(2-(1H-Indol-3-il)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	835,06	834,47	1,42
142		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	851,06	850,47	1,33
143		N-Ciclohexil-3-[2-[3-[[10-(3,5-difluoroadamantane-1-carbonil)-7-oxa-3,10-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]metil]fenil]etoxi]-N-[2-[2-(5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il)etilamino]etil]propanamida	876,10	875,50	1,41

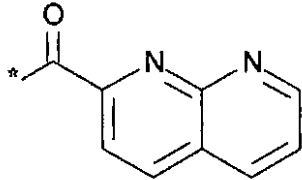
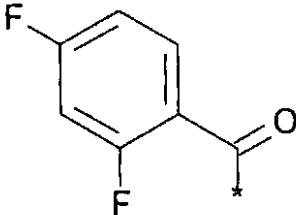
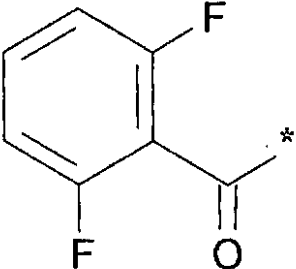
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
144		<i>N</i> -Ciclohexil-3-(3-((4-(5-etiltiofena-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	816,07	815,43	1,23
145		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-fenil-1H-imidazol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	848,06	847,46	1,30
146		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	822,02	821,45	1,36

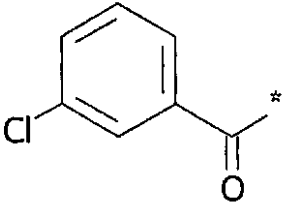
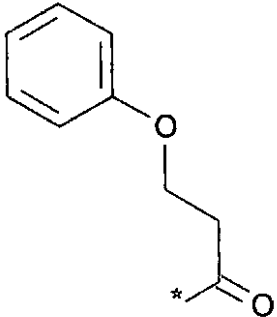
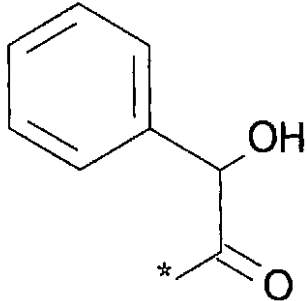
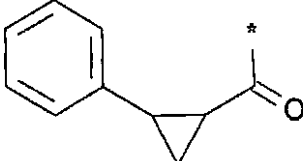
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
147		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(5-isopropilisoxazol-3-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	815,02	814,46	1,45
148		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-(1-hidroxicicloheptil)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	832,10	831,51	1,42
149		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(5-(trifluorometil)picolinoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	850,98	850,42	1,40

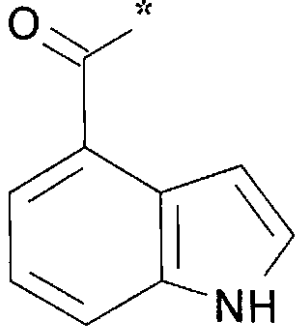
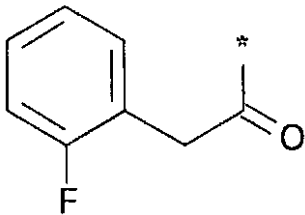
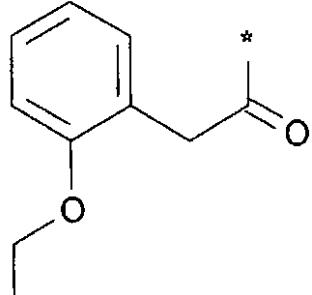
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
150		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	836,05	835,46	1,19
151		3-(3-((4-(4-(Benciloxi)butanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	854,10	853,50	1,43
152		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	803,92	803,41	1,20

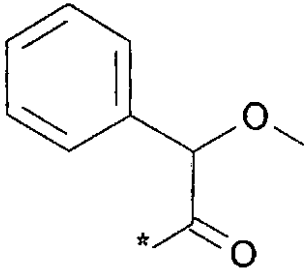
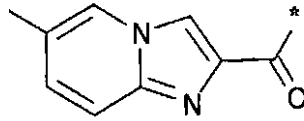
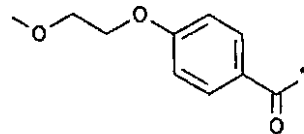
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
153		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(tiofeno-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	788,02	787,40	1,37
154		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(5-metiltiofena-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	802,05	801,41	1,40
155		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-pivaloil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	762,00	761,47	1,37
156		3-(3-((4-(4-cianobenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	807,00	806,44	1,36

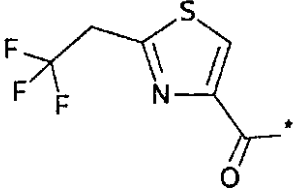
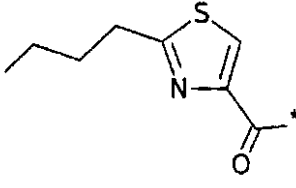
Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
157		3-(3-((4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	826,00	825,43	1,36
158		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-metilbenzoi)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	796,02	795,46	1,37
159		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(3-metilfuran-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	785,98	785,44	1,33
160		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-metilpentanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-	776,03	775,49	1,36

Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
		il)metil)fenetoxi)propanamida			
161		3-(3-((4-(1,8-Naftiridina-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	834,03	833,45	1,23
162		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2,4-difluorobenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	817,97	817,42	1,34
163		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2,6-difluorobenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	817,97	817,42	1,25

Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
164		3-(3-((4-(3-Clorobenzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	816,44	815,40	1,45
165		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(3-fenoxipropanoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	826,05	825,47	1,45
166		(R)-N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	812,02	811,45	1,36
167		N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-((1R,2R)-2-fenilciclopropanocarbonil)-1-oxa-4,9-	822,06	821,47	1,47

Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
		diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida			
168		3-(3-((4-(1H-Indol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	821,03	820,45	1,35
169		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2-(2-fluorofenil)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	814,01	813,45	1,38
170		N-Ciclohexil-3-(3-((4-(2-(2-etoxifenil)acetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida	840,07	839,48	1,42

Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
171		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-metoxi-2-fenilacetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	826,05	825,47	1,34
172		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	836,05	835,46	1,19
173		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(4-(2-metoxietoxi)benzoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	856,07	855,48	1,32

Número de ejemplo	Grupo C(O)R1	Nombre	Masa molecular	Masa encontrada *	Tiempo de retención ** (min)
174		<i>N</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-((4-(2-(2,2,2-trifluoroetil)thiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)propanamida	871,03	870,40	1,36
175		3-(3-((4-(2-Butiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)metil)fenetoxi)- <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)-etil)propanamida	845,12	844,46	1,35

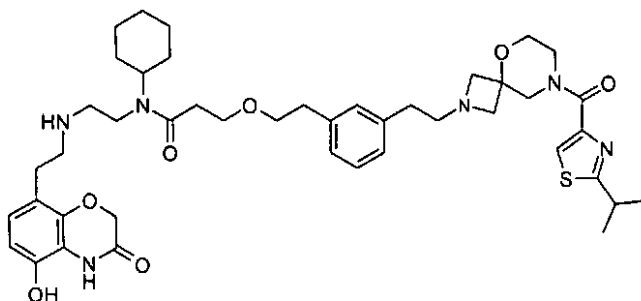
* La masa molecular encontrada corresponde a un fragmento (M-2+H)⁺ y varía con la calibración de los instrumentos.

** Condiciones analíticas de HPLC: columna Waters Sunfire™ C18 (4,6 x 30 mm, 2,5 μm), gradiente de elución de 5-95% de acetonitrilo en tampón 0,1% de TFA acuoso de conformidad con los tiempos que se muestran a continuación:

Tiempo (min)	% de tampón acuoso	% Acetonitrilo	Flujo (ml/min)
0,3	95	5	2,5
2,7	5	95	2,5
2,8	5	95	2,5
2,9	95	5	2,5

Ejemplo 176

N-Ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanamida, sal de trifluoroacetato

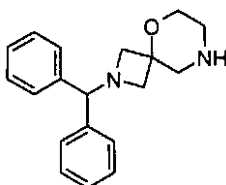


Se agregó monohidrato de ácido tósico (0,383 g) a una solución de *N*-ciclohexil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanamida (0,27 g) (Ejemplo 176 etapa i) en THF (8 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó NMP (1 mL) y las soluciones se agregaron a una suspensión de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona HCl (0,148 g) y bicarbonato de sodio (0,270 g) en una mezcla de NMP (4 mL) y agua (0,4 mL) que se había agitado durante 45 min. El recipiente de alhído se lavó con NMP (1 mL), los lavados se agregaron a la suspensión y la solución turbia resultante se agitó durante 20 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,256 g) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 10min (hasta que la evolución gaseosa cesó). Las soluciones de acetato de etilo se lavaron con bicarbonato de sodio (x2), se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida eluyendo con metanol:diclorometano:880 amoníaco, 8:91:1. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Sunfire utilizando un gradiente de 12-47% de ácido trifluoroacético 0,1% acuoso en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 0,091 g.

m/z 817,2 (MultiModo+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 9,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,9 Hz, 3H), 6,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,79 - 3,20 (m, 14H), 3,10 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 3H), 1,46 - 1,27 (m, 10H), 1,16 - 1,02 (m, 1H), más 3 intercambiables que no se observaron.

a) 2-Benzhidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano



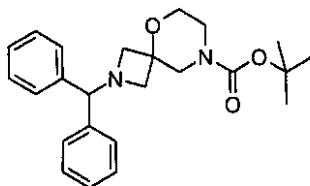
Se agregó complejo de dimetil sulfuro de borano en THF (13,38 mL) en una porción a 2-benzhidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-7-ona (2,5 g) (WO2009098448, Ejemplo 33, etapa e) en THF (50 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La solución resultante se agitó a reflujo durante 90 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se inactivó con metanol (50,0 mL). Se agregó N,N'-dimetiletilenodiamina (5,18 mL) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 semana. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad, se volvió a disolver en acetato de etilo (250 mL) y se lavó con agua (250 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto. El producto en bruto se disolvió en iso-hexano (10 mL) y se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, eluyendo con 10% metanólico amoníaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-benzhidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano.

Rendimiento 1,647 g.

El producto (1,647 g) se disolvió en 1,4-dioxano (20 mL) y se trató con cloruro de hidrógeno (2,95 mL de 4M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con dietiléter (20 mL) para proporcionar el compuesto del subtítulo Rendimiento 2,403 g.

m/z 295,5 (M+H)⁺

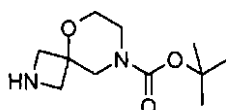
b) 2-Benzhidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano-8-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 2-benzhidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano 2HCl (1,52 g) (Ejemplo 176 etapa a) y trietilamina (1,730 mL) en DCM (30 mL) se trató con BOC-anhidruro (0,961 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, 1% de metanol en diclorometano que contenía 1% de trietilamina. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,880 g.

m/z 395,1 (M+H)⁺

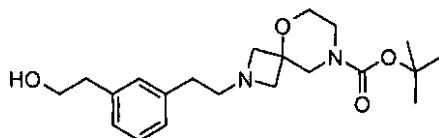
c) 5-Oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano-8-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 2-benzhidril-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano-8-carboxilato de terc-butilo (0,85 g) (Ejemplo 176 etapa b), formato de amonio (0,883 g) y paladio sobre carbono de tipo JM 87L (0,459 g) en etanol (50 mL) se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La almohadilla de Celite se lavó con 10 mL de DMF y con 50 mL de acetonitrilo. Esos lavados se usaron para disolver el residuo obtenido de la evaporación de la mezcla inicial. Esta solución se pasó a través de un cartucho SCX de 10g y se lavó con acetonitrilo. El cartucho se eluyó con una solución de 10% de amoniaco 880 en acetonitrilo (80 mL) para proporcionar el producto. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetonitrilo y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,490 g.

m/z 229,3 (M+H)⁺

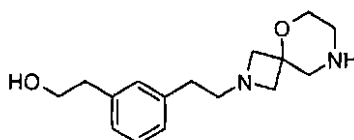
d) 2-(3-(2-Hidroxietil)fenetil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano-8-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano-8-carboxilato de terc-butilo (0,49 g) (Ejemplo 176 etapa c), 2-(3-(2-bromoetil)fenil)etanol (0,738 g) [Organometallics 2002, 21(20), 4217] y carbonato de potasio (1,187 g) en acetonitrilo (30 mL) y agua (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El solvente se pasó a través un cartucho SCX de 10 g y se eluyó acetonitrilo adicional. El cartucho se eluyó con una solución de 10% de amoniaco 880 en acetonitrilo (80 mL) para proporcionar el producto. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetonitrilo y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,610 g.

m/z 377,3 (M+H)⁺

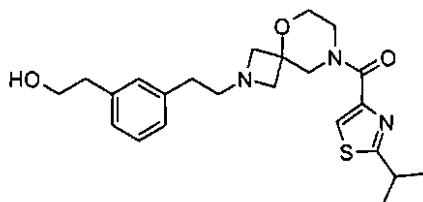
e) 2-(3-(2-(5-Oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenil)etanol, 2HCl



Una solución de HCl 4M en dioxano (3 mL) se agregó a una solución de 2-(3-(2-hidroxi)etil)fenetil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonano-8-carboxilato de terc-butilo (0,61 g) (Ejemplo 176, etapa d) en metanol (10 mL) y la mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 8 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se hizo azeotrópico con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,560 g.

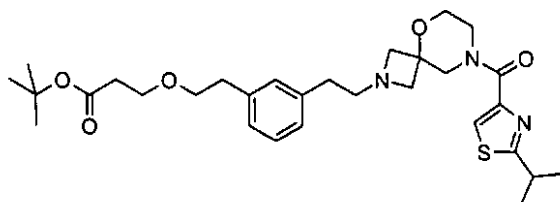
(M+H)⁺ es 277

f) 2-(3-(2-Hidroxi)etil)fenetil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona



Se agregó en una porción HATU (0,792 g) a una solución agitada a 0°C de 2-(3-(2-(5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenil)etanol 2HCl (0,56 g) (Ejemplo 176 etapa e), ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (0,275 g) y trietilamina (1,117 ml) en DMF (7 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se lavó con salmuera (x2), se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, 5% de metanol acetato de etilo con 1% trietilamina. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,475 g m/z 430,1 (M+H)⁺

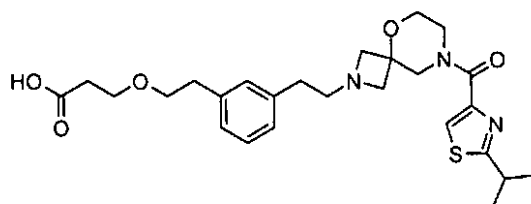
g) 3-(3-(2-(8-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo



Se disolvió 2-(3-(2-hidroxi)etil)fenetil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (475 mg) (Ejemplo 176 etapa f) en acetonitrilo (2 mL) y se agregó acrilato de terc-butilo (312 mg) seguido de hidróxido de benciltrimetilamonio (0,15mL de solución acuosa 40p%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó (sílice) eluyendo con un 5% de metanol y 1% trietilamina en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 460 mg.

m/z 558,3 (M+H)⁺

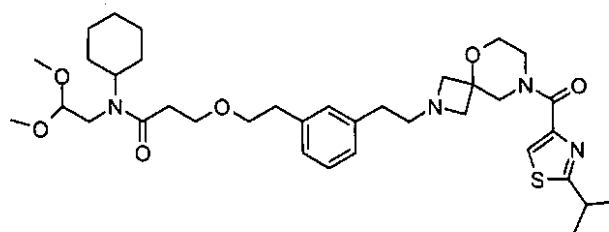
h) Ácido 3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanoico, sal de trifluoroacetato



Una solución de 3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanoato de terc-butilo (460 mg) (Ejemplo 176, etapa g) en DCM (6 mL) se trató con TFA (2 mL) y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó tolueno (10 mL), los solventes se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetonitrilo y se evaporó la solución bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 500 mg.

m/z 502,3 (M+H)⁺

i) N-Ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanamida



Se agregó HATU (0,201 g) en una porción a una solución agitada a 0°C de ácido 3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanoico, sal de trifluoroacetato, (0,25 g) (Ejemplo 176 etapa h), N-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina (0,076 g) (WO2008075025) y trietilamina (0,283 ml) en DMF (4 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se lavó con salmuera (x2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,270 g.

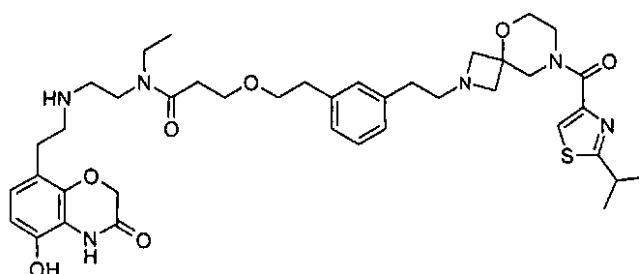
m/z 671,3 (M+H)⁺

Ejemplo 177

N-etil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-

il)etilamino)etil)-3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-

diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanamida, sal de trifluoroacetato



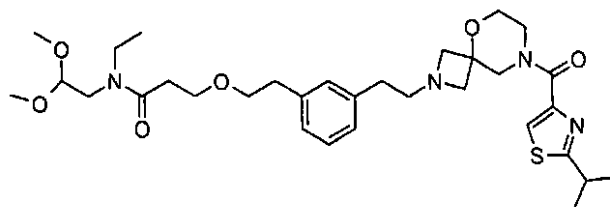
Se agregó monohidrato de ácido tósico (0,385 g) a una solución de *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-etil-3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanamida (0,25 g) (Ejemplo 177 etapa a) en THF (8 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó NMP (1 mL) y las soluciones se agregaron a una suspensión de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona HCl (0,149 g) y bicarbonato de sodio (0,272 g) en una mezcla de NMP (4 mL) y agua (0,4 mL) que se había agitado durante 45 min. El recipiente de alcohólico se lavó con NMP (1 mL), los lavados se agregaron a la suspensión y las soluciones turbias resultantes se agitaron durante 20 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,258 g) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 10 min (hasta que la evolución gaseosa). La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio (x2), se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice ultrarrápida, 8:91:1 metanol:diclorometano:880 amoníaco. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar producto bruto. El producto se purificó adicionalmente en una columna SunFire Prep C8 10um 30x100 OBD eluyendo con un gradiente de 18 a 53 de MeOH en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 0,096 g.

m/z 763,3 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 9,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 3H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,78 - 3,27 (m, 15H), 3,14 - 3,02 (m, 4H), 2,88 - 2,74 (m, 6H), 2,56 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,09 (s, 3H).

Hs asignado: 53, más 3 protones intercambiables que no se observaron.

a) *N*-(2,2-Dimetoxietil)-*N*-etil-3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanamida



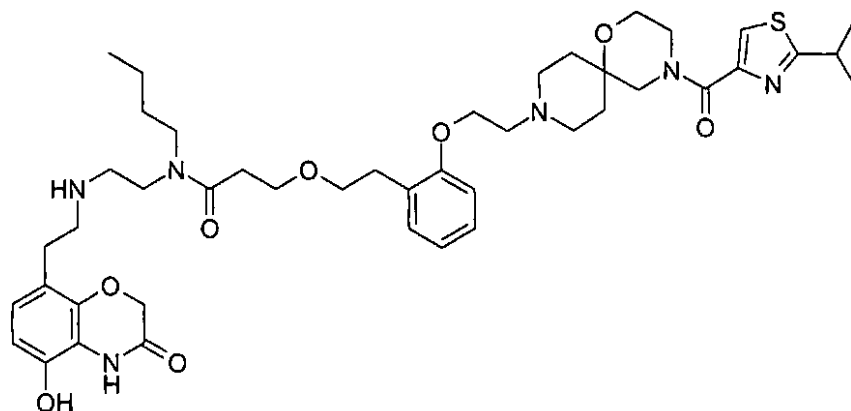
Se agregó en una porción HATU (0,201 g) a una solución agitada a 0°C de ácido 3-(3-(2-(8-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-2-il)etil)fenetoxi)propanoico, sal de trifluoroacetato, (0,25 g) (Ejemplo 176 etapa b), N-etil-2,2-dimetoxietanamina (0,059 g) (US 2707186) y trietilamina (0,283 ml) en DMF (4 mL).

- 5 La mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera acuosa, la capa orgánica se lavó con salmuera (x2), se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,250 g.

m/z 617,4 (M+H)⁺

10 **Ejemplo 178**

N-Butil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanamida, sal de trifluoroacetato



15

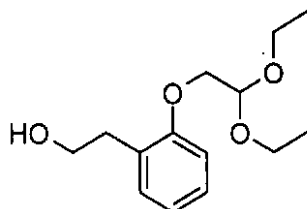
Se agregó Ts-OH (0,179 g) a una solución agitada de N-butil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanamida (0,130 g) (Ejemplo 178 etapa e) en THF (1 mL). Después de 1,5h, las soluciones se agregaron a 5-hidroxi-8-(2-hidroxietil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,070 g) (sal HCl) y bicarbonato de sodio (0,127 g) en NMP (0,5 mL) y agua (0,05 mL) que se había agitado durante 1h. El recipiente de aldehído se lavó con NMP (0,3ml) y se agregó a la mezcla de reacción. Después de 20min se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,120 g). Después de 3h, la mezcla de reacción se repartió entre metilTHF (6 ml) y bicarbonato de sodio sat. (5ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5min. Se agregó agua (4ml) seguido de metilTHF (4ml) para ayudar a separar. La capa metilTHF se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó. La purificación se realizó mediante HPLC preparativa (columna SunFire Prep C8 10um 30x100 OBD con un gradiente de elución de 18 a 53 de MeOH en agua (0,1%TFA)) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 0,05g

30

m/z 836 (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 7,97 (s, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3,80-3,00 (m, 25H), 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H), no se encontró Hs intercambiable

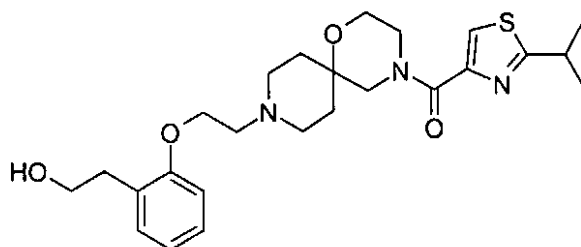
a) 2-(2-(2,2-Dietoxietoxi)fenil)etanol



Se agregó 2-bromo-1,1-dietoxietano (5,13 g) a una mezcla agitada de carbonato de cesio (8,49 g) y 2-(2-hidroxietil)fenol (3,00 g) en DMF (20 mL). Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calentó a 80°C. Después de 16h, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (x3) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos, 1:3 proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite verde. Rendimiento 3,6g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,10 (m, 2H), 7,95-7,80 (m, 2H), 4,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,70 (m, 6H), 2,92 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,25 (t, J = 9,2 Hz, 6H).

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

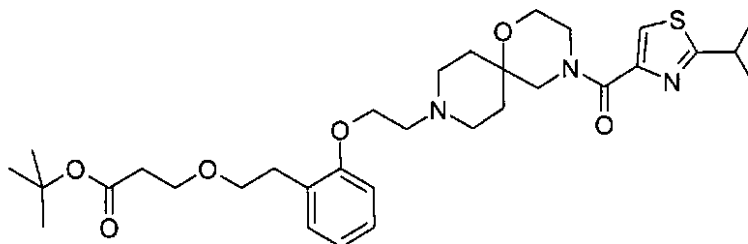


Se agregó ácido clorhídrico conc. (3 mL) a una solución agitada de 2-(2-(2,2-dietoxietoxi)fenil)etanol (2,70 g) (Ejemplo 178 etapa a) en 1,4-dioxano (10 mL). Después de 0,5h, la solución se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. La goma resultante se disolvió en DCM (30 mL) y (2-isopropiltiazol-4-il)(1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)metanona (1,0 g) y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 g). Después de 2h, se agregó bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM (x2). Los extractos DCM combinados se evaporaron y se aplicaron a una columna de gel de sílice eluyendo con un 10% de trietilamina en acetato de

etilo para proporcionar 1g del producto bruto. El producto se purificó nuevamente mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 10% de metanol en DCM para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,6g.

m/z 474 (M+H)⁺

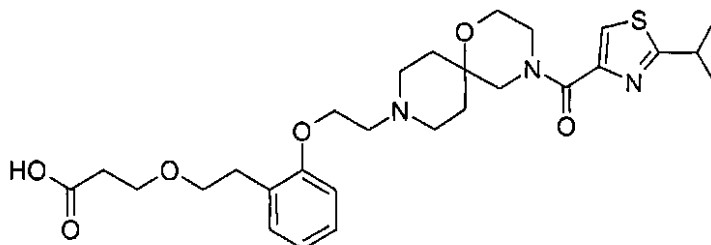
- 5 c) 3-(2-(2-(4-(2-Isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanoato de terc-butilo



- 10 Se agregó hidróxido de benciltrimetilamonio (0,2 mL) a (9-(2-(2-(2-hidroxi)etil)fenoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-4-il)(2-isopropiltiazol-4-il)metanona (0,60 g) (Ejemplo 178 etapa b) y acrilato de terc-butilo (0,244 g) en tolueno (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente. Después de 16h, se agregó más hidróxido de benciltrimetilamonio (0,2 mL) y acrilato de terc-butilo (0,244 g). Después de
15 48h adicionales la mezcla de reacción al vacío se evaporó y se aplicó a una columna de gel de sílice eluyendo con un 5% de metanol en DCM. Se logró producto en forma de goma: 0,52g.

- ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8,00 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,96-7,89 (m, 1H), 6,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,80-3,50 (m, 10H), 3,30 (m, 1H), 2,80-2,65
20 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6H), Hs bajo pico de DMSO

- d) Ácido 3-(2-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanoico

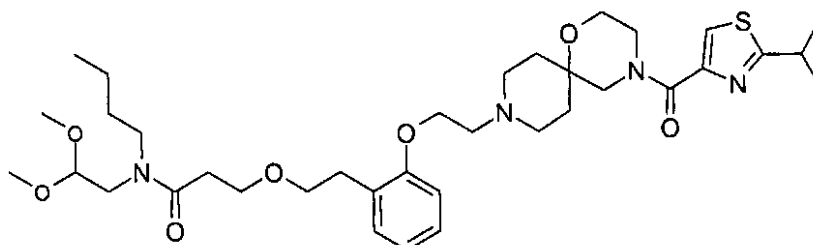


25

Se agregó ácido trifluoroacético (2mL) a una solución agitada de 3-(2-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanoato de terc-butilo (0,320 g) (Ejemplo 178 etapa c) en DCM (5

mL). Después de 16h, las soluciones se evaporaron hasta formar una goma. La goma se disolvió en acetonitrilo (5mL) y se evaporó al vacío (se repitió 3 veces). Rendimiento 0,4g.
m/z 546 (M+H)⁺

e) *N*-Butil-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanamida



Se agregó HATU (0,337 g) a una solución agitada de *N*-(2,2-dimetoxietil)butan-1-amina (0,105 g), ácido 3-(2-(2-(4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)etoxi)fenetoxi)propanoico (0,390 g) (Ejemplo 178 etapa d) y base de Hunig (0,516 mL) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL). Después de 1h, la solución se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (x3) y se evaporó al vacío. La purificación se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 10% de trietilamina en acetato de etilo. Rendimiento 0,4 g.

m/z 689 (M+H)⁺

Los compuestos de la invención pueden examinarse para actividad farmacéutica utilizando ensayos conocidos en el arte, como por ejemplo:

Ensayo para la producción de AMPc mediada por β_2 adrenérgico

Preparación de células

Se cultivan células H292 en una incubadora de matraces de 225 cm² a 37°C, con CO₂ al 10% en medio RPMI, con SFB (suero fetal bovino) al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM.

Método experimental

Se extraen células H292 adherentes de los matraces con cultivo de tejidos mediante tratamiento con solución para desprender células AccutaseTM durante 15 minutos. Se incuban los matraces durante 15 minutos en una incubadora humidificada a 37°C con CO₂ al 5%. Las células desprendidas se vuelven a suspender en medio RPMI (con SFB al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM) a una concentración de 0,1 x 10⁶ células por mL. Se añaden 10000 células en 100 μ l a cada pocillo de una placa de 96 pocillos tratada para cultivo de tejidos y las células se incuban durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C con CO₂ al 5%. Se extrae el medio de cultivo y las células se lavan dos veces con 100 μ l de tampón de ensayo y se sustituyen con 50 μ l de tampón de ensayo (solución HBSS que

contiene HEPES 10mM, pH 7,4 y glucosa 5 mM). Las células se dejan en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se les añade 25 µl de rolipram (1,2 mM preparado en tampón de ensayo con dimetilsulfóxido al 2,4% (v/v)). Las células se incuban con rolipram durante 10 minutos, luego se les añaden compuestos de prueba y se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo es de 300 µM y la concentración final del vehículo es de dimetilsulfóxido al 1% (v/v). Se detiene la reacción mediante la extracción de los sobrenadantes, lavado con 100 µl de tampón de ensayo y sustitución con 50 µl de tampón de lisis. Se congela la monocapa de células a -80 °C durante 30 minutos (o durante la noche).

10 Detección de AMPc con AlphaScreen™

Se determina la concentración de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) en el lisado celular utilizando la metodología AlphaScreen™. Se descongela la placa celular congelada durante 20 minutos en un agitador de placas, luego se traspasan 10 µl del lisado celular a una placa de 96 pocillos blanca. Se añaden 40 µl de una mezcla de microesferas de detección AlphaScreen™ preincubadas con AMPc biotinilado a cada pocillo y se incuban la placa a temperatura ambiente durante 3 horas en un lugar oscuro. Se midió la señal AlphaScreen™ con un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con las configuraciones recomendadas por el fabricante. Las concentraciones de AMPc se determinan utilizando una curva de calibración determinada en el mismo experimento con concentraciones estándar de AMPc. Se construyen curvas de concentración-respuesta para agonistas y se ingresan los datos en una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar el pCE₅₀ (logaritmo negativo de la concentración efectiva media) y la actividad intrínseca. La actividad intrínseca se expresa como una fracción relativa a la actividad máxima determinada para el formoterol en cada experimento.

25 Ensayo de unión al receptor muscarínico 3

La afinidad (pCI₅₀) de los compuestos que se unen al receptor M₃ se determina por la unión competitiva de [³H]N-metil escopolamina (NMS) a las membranas celulares de CHO-K1 (células de ovario de hámster chino) que expresan el receptor de M₃ acetilcolina muscarínica humana (M₃-ACh) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA).

Las microesferas del SPA se recubren previamente con membranas y después se incuban a razón de 2 mg de microesferas por pocillo con diluciones seriadas de compuestos de la invención, [³H]NMS a 0,1 nM, un cuarto de K_d (constante de disociación determinada experimentalmente) y un tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4 con MgCl₂ 5 mM y seroalbúmina bovina 0,1% (p/v)). El ensayo se realiza en un volumen final de 200 µL, en presencia de 1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La unión total de [³H]NMS se

determina en ausencia de un compuesto de competencia y la unión no específica de [³H]NMS se determina en presencia de atropina 1 μM. Se incuban las placas durante 16 horas a temperatura ambiente y se leen en un Wallac Microbeta™ utilizando un protocolo normalizado a ³H. Se determina la pCI₅₀, definido como el logaritmo negativo de la

5 concentración molar de compuesto requerida para una reducción del 50% de la unión específica [³H]-NMS.

Los compuestos de la invención se analizaron con los ensayos anteriores y se obtuvieron los siguientes resultados:

Ejemplo N.º	pCE ₅₀ de β ₂	Actividad intrínseca de β ₂	pCI ₅₀ de unión de M ₃
1	7,5	0,7	8,7
2	7,5	0,9	9,0
3	6,7	1,0	9,0
4	7,6	0,8	9,1
5	7,7	0,9	9,7
6	7,5	1,0	10
7	7,4	1,0	9,2
8	7,4	1,1	9,6
9	7,5	0,8	9,3
10	7,5	0,8	9,2
11	7,1	1,1	9,5
12	7,4	1,0	9,3
13	7,6	0,8	9,2
14	7,3	1,0	9,4
15	7,5	0,7	9,4
16	6,7	0,8	9,6
17	7,3	1,0	9,5
18	7,7	1,0	9,4
19	7,3	0,9	9,2
20	7,1	1,1	9,7
21	7,2	1,1	9,5
22	7,1	1,2	9,6
23	7,1	1,2	9,5
24	7,1	0,9	9,0

25	7,4	0,8	9,8
26	8,1	0,8	9,2
27	7,7	0,9	8,7
28	7,9	0,8	8,7
29	7,4	0,9	8,9
30	8,1	0,8	9,5
31	7,7	1,0	9,4
32	7,8	0,9	9,4
33	7,8	1,0	9,4
33a	7,8	1,0	9,3
34	8	1,0	9,0
34a	7,8	1,0	9,2
35	8,5	1,0	8,4
36	7,9	1,0	8,6
37	8	0,9	9,1
38	7,8	1,0	9,4
39	8	1,0	9
40	7,7	1,0	8,9
41	7,7	0,9	9,1
42	6,4	1,0	>10,5
43	6,4	0,9	9
44	6,3	1,1	9,3
45	7,4	0,9	8,2
46	6,4	0,9	9,5
47	7,2	0,9	9,4
48	6,7	0,9	9,7
49	6,8	0,9	8,5
50	6,9	0,9	6,1
51	7,2	1,1	8,4
52	7,9	0,9	8,8
53	7,7	1,0	8,1
54	7	0,9	10,0
55	7	0,6	9,9
56	6,7	1,2	10,2
57	6,5	0,9	>10,3

58	7	0,9	10,2
59	6,2	0,9	9,6
60	7,3	0,7	9,7
61	7,7	0,7	8,7
62	7	0,7	9,1
63	6,8	1,1	8,7
64	7,7	1,0	8,6
65	7,2	1,0	9,3
66	6,6	0,5	9,3
67	7,5	0,8	9,6
68	8	0,6	8,0
69	7,5	0,8	9,6
70	7,3	1,0	9,9
71	7,3	1,0	9,6
72	7,5	0,9	9,9
73	7,6	1,1	10
74	7	0,7	9,7
75	7,3	0,9	9,3
76	7,3	1,0	9,2
77	7,9	0,8	8,4
78	7,9	1,0	8,6
79	6,9	1,0	9,9
80	7,2	0,5	9,2

Ejemplo N.º	pCE ₅₀ de β ₂	Actividad intrínseca de β ₂	pCI ₅₀ de unión de M ₃
81	6,6	0,9	8,4
82	6,3	1,0	8,9
83	6,6	1,1	9,5
84	6,7	1,0	9,7
85	6,9	0,9	9,9
86	6,8	1,0	8,8
87	6,8	1,0	9,7

88	6,7	1,0	9,7
89	6,7	1,0	8,3
90	6,6	1,0	9,3
91	6,6	1,2	9,7
92	6,6	1,1	8,9
93	6,6	1,1	9,7
94	6,9	1,0	9,6
95	7	1,0	9,9
96	6,8	1,0	9,6
97	6,8	1,0	8,9
98	6,7	1,1	9,1

El siguiente procedimiento experimental se utilizó para medir el porcentaje de efecto de beta-2 a 1µM para los compuestos de los ejemplos 99-175.

Producción de AMPc mediada por β2 adrenérgico

5 **Preparación de células**

Se cultivan células H292 en una incubadora de matraces de 225 cm² a 37°C, con CO₂ al 5% en medio RPMI, con SFB (suero fetal bovino) al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM.

Método experimental

10 Se preparan los compuestos a partir de una dilución inicial en DMSO hasta obtener soluciones madre 1mM. Luego se realiza una dilución 1 en 10 de la concentración de la solución madre (10µl del compuesto madre +90µl DMSO) para obtener un compuesto 0,1mM. Se prepara una placa de adición de compuesto mediante la realización de otra dilución 1 en 25 en tampón de ensayo (solución HBSS que contiene HEPES 10mM pH 7.4
15 y glucosa 5 mM) que contiene dimetilsulfóxido 4%. La concentración final del compuesto en el ensayo es 1µM.

Se extraen células H292 adherentes de los matraces con cultivo de tejidos mediante tratamiento con solución para despegar células AccutaseTM durante 15 minutos. Se incuban los matraces durante 15 minutos en una incubadora humidificada a 37°C con CO₂ al 5%.
20 Las células separadas se vuelven a suspender en medio RPMI (con SFB al 10% (v/v) y L-glutamina 2 mM) a una concentración de 0,1 x 10⁶ células por ml. Se añaden 10000 células en 100 µl a cada pocillo de una placa de 96 pocillos tratada para cultivo de tejidos y las células se incubaron durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C con CO₂ al 5%. Se extrae el medio de cultivo y las células se lavan dos veces con 100 µl de tampón de
25 ensayo y se sustituyen con 50 µl de tampón de ensayo (solución HBSS que contiene

2cc

HEPES 10mM, pH 7,4 y glucosa 5 mM). Las células se dejan en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se les añade 25 µl de rolipram (1,2 mM preparado en tampón de ensayo). Las células se incuban con rolipram durante 10 minutos, luego se les añade 25 µl de compuestos de prueba y se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo es de 300 µM y la concentración final del vehículo es de dimetilsulfóxido al 1% (v/v). Se detiene la reacción mediante la extracción de los sobrenadantes, el lavado con 100 µl de tampón de ensayo y la sustitución con 50 µl de tampón de lisis. Se congela la monocapa de células a -80 °C durante 30 minutos (o durante la noche).

10 **Detección de AMPc con AlphaScreen™**

Se determina la concentración de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) en el lisado celular utilizando la metodología AlphaScreen™. Se descongela la placa celular congelada durante 20 minutos en un agitador de placas, luego se traspasan 10 µl del lisado celular a una placa de 96 pocillos blanca. Se añaden 40 µl de una mezcla de microesferas de detección AlphaScreen™ (que contenía volúmenes iguales de microesferas donantes (preincubadas con AMPc biotinilado durante 30 minutos en un lugar oscuro) y microesferas receptoras) a cada pocillo y se incuba la placa a temperatura ambiente durante 3 horas en un lugar oscuro. La señal AlphaScreen™ se midió utilizando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con las configuraciones recomendadas por el fabricante. Se calculó la concentración de AMPc producida por pocillo con referencia a la curva estándar de AMPc determinada en el mismo experimento y se expresó en forma de porcentaje de respuesta máxima generada por el formoterol 1E-07M.

Se utilizó el siguiente procedimiento experimental para determinar el porcentaje de inhibición de M3 a 1 µM de los compuestos de los ejemplos 99-175.

25 **Ensayo de unión al receptor muscarínico 3**

La actividad (inhibición porcentual de unión específica) de los compuestos con relación al receptor M₃ se determina a través de la unión competitiva de [³H]N-metil escopolamina (NMS) a membranas celulares de CHO-K1 (células de ovario de hámster chino) que expresan el receptor de M₃ acetilcolina muscarínica humana (M₃-ACh) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA). Las microesferas del SPA se recubren previamente con membranas y luego se incuban a 2 mg de microesferas por pocillo con compuestos de la invención 1 µM, [³H]NMS a 0,1 nM, un cuarto de K_d (constante de disociación determinada experimentalmente) y un tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4 con MgCl₂ 5 mM y seroalbúmina bovina 0,1% (p/v)). El ensayo se realiza en un volumen final de 200 µL, en presencia de 1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La unión total de [³H]NMS se determina en ausencia de un compuesto de

competencia y la unión no específica de [³H]NMS se determina en presencia de atropina 1 μM. Se incuban las placas durante 16 horas a temperatura ambiente y se leen en un Wallac Microbeta™ utilizando un protocolo normalizado a ³H. Se determina la actividad del compuesto a 1 μM, definida como la inhibición porcentual de unión a [³H]-NMS específica.

Ejemplo N.º	pCE ₅₀ de β ₂	actividad intrínseca de β ₂	pCI ₅₀ de unión de M ₃	porcentaje de inhibición de M ₃ a 1uM	porcentaje de efecto de β ₂ a 1uM
99				99	112
100				96	95
101				95	105
102				99	108
103				90	109
104				101	100
105				99	109
106	7,3	1,0	9,2	100	102
107				100	101
108				80	98
109				99	98
110				100	99
111				96	107
112				98	105
113				100	112
114				100	106
115	6,9	0,6	9,8	100	93
116				94	80
117				99	90
118				96	97
119	6,8	>0,9	8,7	100	84
120				101	97
121				88	84
122				84	87
123				99	97

124				100	101
125				93	114
126				101	103
127				97	110
128			9,0	99	125
129				99	110
130				99	114
131				99	97
132				101	96
133				101	83
134				97	89
135				66	86
136				99	92
137				100	88
138	6,9	0,9	9,7	100	92
139				100	94
140	6,7	1,0	9,0	100	100
141				96	108
142				100	83
143				101	105
144	7,4	1,0	9,8	100	100
145				90	117
146	7,1	0,9	9,4	100	96
147	6,8	1,0	8,8	99	107
148				95	108
149	6,9	1,0	9,3	99	90
150	7,1	0,5	8,5	99	104
151				97	113
152				100	112
153				101	98
154	7,0	1,0	9,5	101	101
155				99	93
156				93	86
157	7,2	0,8	8,8	101	97
158				98	94

159	7,1	0,9	8,9	100	87
160				99	79
161	7,4	1,0	9,3	100	97
162				100	95
163				98	97
164	7,1	0,8	8,6	99	96
165	7,1	1,1	9,0	100	99
166				100	96
167	7,0	0,4	9,5	101	105
168				92	103
169				101	102
170				98	112
171				96	94
172				91	94
173				95	82
174	7,3	1,0	9,6	100	88
175	7,2	1,0	9,5	100	86

Ejemplo N.º	pCE ₅₀ de β ₂	Actividad intrínseca de β ₂	pCI ₅₀ de unión de M ₃
176	7,8	1,2	8,6
177	8,0	1,1	8,9
178	6,3	1,2	7,9

5 **DATOS de XRD**

Detalles del instrumento:

- Difracción de rayos X en polvo (XRPD) – la máquina PANalytical X’Pert configurada en 2θ - θ o la máquina PANalytical Cubix configurada en θ – θ en el intervalo de exploración de 2° a 40° 2θ con exposición de 100-segundo por incrementos de 0,02°. Los rayos X fueron generados por un tubo de foco largo y delgado de cobre que funciona a 45kV y 40mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre era de 1,5418 Å. Los datos se recolectaron en placas de muestra neutra en las que se colocaron ~ 2mg del compuesto. La placa se elaboró a partir de un único cristal de silicona, al cual se le había realizado un corte por plano no difractivo y

después pulido hasta un acabado ópticamente liso. Los rayos X que incidieron sobre esta superficie fueron rechazados por extinción de Bragg.

- Se midieron Termogramas de calorimetría de exploración diferencial (DSC) utilizando un calorímetro de exploración diferencial TA Q1000, con asaderas de aluminio. La muestra pesaba entre 0,5 y 5mg. El procedimiento se realizó bajo flujo de gas nitrógeno (50 ml/minuto) y la temperatura estudiada varió entre 25 y 300 °C a un índice de aumento de temperatura constante de 10 °C por minuto.
- Se midieron Termogramas de Sorción de vapor termogravimétrica (TGA) utilizando un analizador termogravimétrico TA Q500, con asaderas de platino. La muestra pesaba entre 1 y 5 mg. El procedimiento se realizó bajo flujo de gas nitrógeno (60 ml/minuto) y la temperatura estudiada varió entre temperatura ambiente y 300 °C a un índice de aumento de temperatura constante de 10 °C por minuto.
- Se midieron los perfiles de sorción de vapor gravimétrica (GVS) con sorción de vapor dinámica Surface Measurements Systems DVS-1 o un instrumento DVS Advantage. Se colocó la muestra sólida de 1-5mg aproximadamente en un recipiente de vidrio o metal, y se registró el peso de la muestra durante un procedimiento de etapas de ciclo doble (40 a 90 a 0 a 90 a 0% de humedad relativa (RH), en etapas de 10% de RH).

Sal sulfato del Ejemplo 33a (el espectro XRD se muestra en la figura 1)

Datos de XRPD de la sal sulfato del ejemplo 33a		
2θ	Int. Rel. %	espaciado d
4,4	4,51	20,30048
6,1	100	14,50763
6,9	11,28	12,73003
7,8	14,82	11,26734
9,1	8,3	9,72695
9,5	3,59	9,29727
9,9	9,72	8,89847
11,8	35,65	7,48101
12,2	26,49	7,24933
13,1	10,86	6,77877
13,5	2,98	6,54974
14,0	11,03	6,34316

240

14,8	20,25	5,98558
15,4	8,96	5,76719
15,7	88,25	5,64579
16,4	10,06	5,4091
16,7	11,03	5,30622
17,3	6,3	5,12687
17,5	11,35	5,0547
18,0	16,65	4,91905
18,3	12,72	4,85584
19,0	7,3	4,7
19,7	49,7	4,5
20,2	17,4	4,4
20,8	9,5	4,3
21,4	61,6	4,2
21,9	8,1	4,1
22,1	9,1	4,0
22,4	19,4	4,0
22,7	18,3	3,9
23,6	23,0	3,8
24,2	9,7	3,7
24,5	47,9	3,6
25,0	10,3	3,6
25,6	2,5	3,5
26,1	8,4	3,4
26,9	10,2	3,3
27,2	8,5	3,3
27,5	9,8	3,2
29,7	2,2	3,0
30,8	21,6	2,9

Sulfato Forma A del Ejemplo 34a (el espectro XRD se muestra en la figura 2)

XRPD de sulfato de forma A del Ejemplo 34		
2θ	Int. Rel. %	espaciado d

241

4,8	100,0	18,6
8,0	6,0	11,1
9,5	15,6	9,3
11,3	2,8	7,8
14,1	15,3	6,3
15,7	8,5	5,6
16,2	7,1	5,5
17,9	13,6	5,0
18,6	8,4	4,8
21,4	20,2	4,1
23,0	8,0	3,9
24,7	4,4	3,6
28,7	2,8	3,1
31,9	1,0	2,8
34,2	0,9	2,6

Precisión - +/- 0,1

5 Sulfato Forma B del Ejemplo 34c (el espectro XRD se muestra en la figura 3)

XRPD de sulfato de forma B del Ejemplo 34		
2Ø	Int. Rel. %	espaciado d
4,6	67,8	19,1
7,9	20,7	11,1
9,3	84,0	9,6
10,0	10,7	8,9
11,2	7,0	7,9
12,1	4,2	7,3
13,9	100,0	6,4
15,3	29,3	5,8
16,2	15,7	5,5
18,0	14,1	4,9
18,5	22,2	4,8
20,1	24,0	4,4
21,2	19,4	4,2

293

22,2	15,0	4,0
23,2	10,7	3,8
24,7	15,7	3,6
25,7	15,1	3,5
26,6	8,0	3,4
27,9	27,8	3,2
30,1	4,3	3,0
34,4	3,2	2,6

Precisión - +/- 0,1

Sulfato Forma C del Ejemplo 34d (el espectro XRD se muestra en la figura 4)

XRPD de sulfato de forma C del Ejemplo 34		
2Ø	Int. Rel. %	espaciado d
4,4	100	20,3
5,8	5,34	15,2
7,8	7,62	11,4
8,7	5,48	10,2
9,5	16,14	9,3
12,0	7,09	7,4
13,0	6,81	6,8
14,2	7,97	6,2
15,6	6,32	5,7
16,6	15,22	5,3
17,4	27,82	5,1
17,8	30,16	5,0
18,4	19,39	4,8
20,7	21,31	4,3
21,8	23,55	4,1
23,4	10,81	3,8
24,7	9,78	3,6
26,0	7,53	3,4
26,8	6,45	3,3
28,4	3,69	3,1
31,4	2,19	2,8
33,7	2,26	2,7

37,0	1,65	2,4
------	------	-----

Precisión - +/- 0,1

5 **Sulfato Forma D del Ejemplo 34e (el espectro XRD se muestra en la figura 5)**

XRPD de sulfato forma D del Ejemplo 34		
2Ø	Int. Rel. %	espaciamiento d
4,3	100,0	20,3
4,7	69,7	18,8
5,8	9,7	15,2
7,7	9,5	11,4
8,7	4,1	10,2
9,5	24,3	9,3
11,6	5,4	7,6
12,0	8,6	7,4
13,0	3,4	6,8
13,5	6,5	6,6
14,2	13,3	6,3
14,8	6,1	6,0
15,1	4,4	5,9
15,8	8,9	5,6
16,5	14,5	5,4
17,3	10,1	5,1
17,9	23,9	4,9
18,4	14,8	4,8
19,0	5,6	4,7
19,9	3,9	4,5
20,6	15,8	4,3
21,3	14,9	4,2
21,8	14,8	4,1
22,5	9,7	4,0
23,4	7,0	3,8
24,7	8,4	3,6
26,8	4,2	3,3

244

28,6	4,1	3,1
29,5	6,4	3,0
31,9	1,7	2,8
33,9	1,5	2,6

Precisión - +/- 0,1

Sulfato Forma E del Ejemplo 34f (el espectro de XRD se muestra en la Figura 6)

5

XRPD del sulfato forma E del Ejemplo 34		
2Ø	Int. Rel. %	espaciamiento d
4,3	93,2	20,5
5,8	11,8	15,2
7,8	15,0	11,4
8,6	11,1	10,2
9,5	55,5	9,3
11,6	22,5	7,6
12,1	18,0	7,3
13,0	35,6	6,8
13,6	6,4	6,5
14,3	28,3	6,2
14,9	32,6	5,9
15,1	60,5	5,9
15,5	18,1	5,7
16,5	23,8	5,4
17,3	100,0	5,1
17,7	59,3	5,0
18,0	29,0	4,9
18,4	15,8	4,8
19,0	26,9	4,7
19,7	26,7	4,5
20,5	72,7	4,3
20,8	18,2	4,3
21,3	20,0	4,2
21,7	60,4	4,1
22,0	44,7	4,0

2a6

245

22,6	74,2	3,9
23,4	60,8	3,8
24,1	22,4	3,7
24,6	43,0	3,6
25,7	14,8	3,5
26,7	53,0	3,3
27,2	15,6	3,3
28,1	17,6	3,2
29,2	12,9	3,1
30,4	16,3	2,9
31,3	10,3	2,9
32,7	5,1	2,7
33,3	7,4	2,7
34,4	8,6	2,6
36,3	8,4	2,5
37,0	9,9	2,4

Precisión - +/- 0,1

Sulfato forma F del Ejemplo 34g (el espectro de XRD se muestra en la Figura 7)

5

Datos de XRPD del sulfato forma F del Ejemplo 34		
2Ø	Int. Rel. %	espaciamento d
4,7	100,0	18,8
7,9	18,7	11,3
9,4	10,2	9,4
9,7	19,6	9,1
11,3	14,5	7,8
13,6	12,3	6,5
14,2	15,5	6,3
15,3	12,6	5,8
15,8	23,4	5,6
17,1	13,8	5,2
17,9	51,2	5,0
18,6	20,0	4,8
19,8	38,6	4,5

20,3	9,7	4,4
21,4	37,8	4,1
22,9	14,5	3,9
24,8	14,3	3,6
26,3	9,7	3,4
28,1	8,2	3,2

Precisión - +/- 0,1

5 **Sulfato Forma G del Ejemplo 34h** (el espectro de XRD se muestra en la Figura 8)

Datos de XRPD del sulfato forma G del Ejemplo 34		
2Ø	Int. Rel. %	Espaciamento d
6,0	7,8	14,6
6,3	7,6	14,1
7,5	4,6	11,7
8,0	9,7	11,1
9,3	45,8	9,5
10,9	84,6	8,1
12,5	16,5	7,1
13,3	36,9	6,7
13,9	41,2	6,4
14,2	9,9	6,2
15,0	41,7	5,9
16,0	47,0	5,5
16,2	100,0	5,5
17,0	15,9	5,2
17,6	15,2	5,0
18,3	79,7	4,8
18,7	68,4	4,8
18,9	67,4	4,7
19,2	21,4	4,6
19,5	19,3	4,6
19,8	16,9	4,5
20,7	13,8	4,3

21,1	40,1	4,2
21,3	28,0	4,2
21,7	16,4	4,1
22,4	46,7	4,0
22,7	18,4	3,9
23,5	6,2	3,8
24,4	27,8	3,7
25,0	20,6	3,6
25,2	75,5	3,5
25,8	13,9	3,5
27,5	20,5	3,2
28,5	23,6	3,1
31,2	4,7	2,9
32,8	10,6	2,7
34,0	4,2	2,6

Precisión - +/- 0,1

5 **Napadisilato forma B del Ejemplo 34i** (el espectro de XRD se muestra en la Figura 9)

Datos de XRPD del napadisilato forma B del Ejemplo 34		
2Ø	Int. Rel. %	espaciamiento d
4,6	1,8	19,2
6,3	28,1	14,0
7,7	5,5	11,5
8,6	15,7	10,3
9,5	9,1	9,3
10,5	27,8	8,4
10,7	8,1	8,2
11,2	27,1	7,9
11,8	20,1	7,5
12,7	13,8	7,0
14,1	4,8	6,3
14,7	14,0	6,0
15,0	8,8	5,9
15,4	43,3	5,8

15,6	51,1	5,7
16,0	100,0	5,5
17,2	16,0	5,1
17,7	10,2	5,0
18,3	9,7	4,8
18,8	31,8	4,7
19,2	75,6	4,6
19,8	19,3	4,5
20,2	10,2	4,4
21,0	46,2	4,2
21,2	38,4	4,2
21,6	26,1	4,1
22,2	53,7	4,0
22,5	16,4	3,9
23,6	25,8	3,8
24,3	11,7	3,7
25,4	53,8	3,5
25,9	8,6	3,4
26,8	2,8	3,3
27,3	12,3	3,3
27,5	8,5	3,2
28,0	6,1	3,2
28,4	5,1	3,1
29,3	9,1	3,1
29,6	10,6	3,0
30,5	7,0	2,9
31,9	2,0	2,8
32,9	1,9	2,7
33,5	3,7	2,7
35,9	1,4	2,5
37,6	3,9	2,4

Precisión - +/- 0,1

5

Napadisilato Forma A del Ejemplo 39a (el espectro de XRD se muestra en la Figura 10)

Datos de XRPD napadisilato forma A del Ejemplo 39		
2 θ	Int. Rel. %	espaciamiento d
6,3	36,8	14,0
7,6	11,8	11,7
8,5	26,7	10,4
9,4	7,6	9,4
10,4	31,6	8,5
10,8	19,8	8,2
11,3	46,1	7,8
11,9	4,5	7,4
12,3	12,6	7,2
12,6	10,5	7,0
12,9	3,9	6,9
13,9	8,2	6,4
15,1	63,8	5,9
15,5	78,0	5,7
15,9	85,3	5,6
16,6	4,7	5,3
17,1	19,3	5,2
17,4	24,8	5,1
17,9	14,2	5,0
18,2	7,8	4,9
18,5	5,3	4,8
19,1	18,8	4,6
19,5	100,0	4,6
20,0	45,9	4,4
20,2	26,6	4,4
20,9	41,6	4,3
21,2	31,1	4,2
21,5	11,2	4,1
21,9	31,5	4,1
22,1	51,2	4,0
22,8	32,4	3,9
23,3	29,5	3,8
23,7	10,6	3,8

307

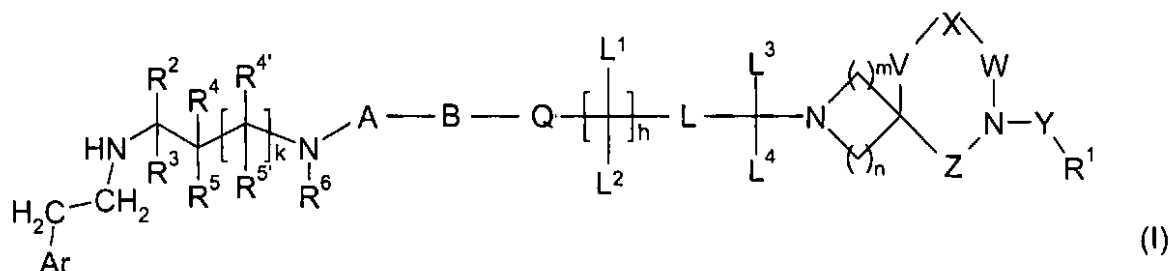
23,9	11,0	3,7
24,2	11,0	3,7
24,7	22,5	3,6
25,3	52,6	3,5
25,6	12,7	3,5
26,2	6,0	3,4
26,6	4,1	3,4
27,4	5,2	3,3
27,9	5,4	3,2
28,5	5,4	3,1
29,7	14,9	3,0
30,4	6,7	2,9
31,7	3,9	2,8
32,2	7,8	2,8
34,9	1,7	2,6
36,3	1,8	2,5

Precisión - +/- 0,1

- 5
- La figura 1 muestra el espectro de XRD para la sal sulfato del Ejemplo 33a;
la figura 2 muestra el espectro de XRD para el sulfato Forma A del Ejemplo 34a;
la figura 3 muestra el espectro de XRD para el sulfato Forma B del Ejemplo 34c;
la figura 4 muestra el espectro de XRD para el sulfato Forma C del Ejemplo 34d;
10 la figura 5 muestra el espectro de XRD para el sulfato Forma D del Ejemplo 34e;
la figura 6 muestra el espectro de XRD para el sulfato Forma E del Ejemplo 34f;
la figura 7 muestra el espectro de XRD para el sulfato Forma F del Ejemplo 34g;
la figura 8 muestra el espectro de XRD para el sulfato Forma G del Ejemplo 34h;
la figura 9 muestra el espectro de XRD para el napadisilato Forma B del Ejemplo 34i; y
15 la figura 10 muestra el espectro de XRD para el napadisilato Forma A del Ejemplo 39.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5 donde

ArCH₂CH₂NH- representa un grupo de unión β-adrenoceptor;

cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'} y R^{5'} es independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

k es 0 ó 1

R⁶ es un grupo alquiloC₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes
 10 seleccionados de halógeno, alquiloC₁₋₆ (opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de
 halógeno), OR¹⁰, alquilC₁₋₆S(O)₀₋₂, NR⁸R⁹, OC(O)(alquiloC₁₋₆), cicloalquiloC₃₋₈ (donde
 uno o dos de los átomos de carbono pueden reemplazarse con O, S o N) opcionalmente
 sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,
 alquiloC₁₋₆ (opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno), OR¹⁰,
 15 alquilC₁₋₆S(O)₀₋₂, NR⁸R⁹, y OC(O)(alquiloC₁₋₆);

o

R⁶ es un grupo alquiloC₁₋₈ sustituido con un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente
 sustituido;

o

20 R⁶ es un grupo cicloalquiloC₃₋₉ (donde uno o dos de los átomos en el anillo de carbono
 pueden ser reemplazados con O, S o N) y opcionalmente sustituido con hasta 3
 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquiloC₁₋₆ (opcionalmente
 sustituido con hasta 3 átomos de halógeno y/o donde dos grupos alquilo pueden formar un
 anillo de hasta 9 átomos en el anillo), OR¹⁰, alquilC₁₋₆S(O)₀₋₂, NR⁸R⁹, OC(O)(alquiloC₁₋₆),
 25 y opcionalmente arilo o heteroarilo sustituido;

o

R⁶ es un grupo bicicloalquiloC₇₋₉ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes
 independientemente seleccionados de halógeno, alquiloC₁₋₆, OR¹⁰ y alquilC₁₋₆S(O)₀₋₂ o

30 R⁶ es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que
 contiene hasta dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, o R⁸ y R⁹ pueden unirse
 para formar un anillo heterocíclico que comprende hasta 9 átomos en el anillo (que

contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S) donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆, y donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆;

R¹⁰ representa hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆, donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆;

A es, C(O) o S(O)₂;

B es alquilenoc₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta dos grupos alquiloC₁₋₃

Q es oxígeno, azufre o NR⁷;

R⁷ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

L representa una cadena de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada de hasta 9 átomos de carbono;

donde hasta tres de los átomos de carbono en la cadena están opcionalmente sustituidos una o dos veces con grupos independientemente seleccionados de halógeno, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR⁸R⁹, S(O)₂NR⁸R⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)OR¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹, OR¹⁰, alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆, y donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆;

donde hasta tres átomos de carbono de la cadena pueden ser reemplazados con grupos independientemente seleccionados de O, NR¹⁰, S, S(O), S(O)₂, C(O)O, OC(O), NR¹⁰C(O), C(O)NR¹⁰, NR¹⁰S(O)₂, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰, OC(O)NR¹⁰, NR¹⁰C(O)O, siempre que cualquiera de dichos grupos en la cadena se separen, con al menos dos átomos de carbono en la cadena; y

donde hasta seis átomos de carbono de la cadena pueden formar parte del anillo de ariilo, heteroarilo, bicíclico fusionado, alicíclico o heteroalifático que tiene hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, anillo que comprende hasta 10 átomos en el anillo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR⁸R⁹, S(O)₂NR⁸R⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)OR¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹, OR¹⁰, alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆, y donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆;

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

R^{11} representa alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , donde el alquilo C_{1-6} y el cicloalquilo C_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ;

y

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

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

L^1 y L^2 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

h es 0 ó 1;

L^3 y L^4 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^1 se selecciona de los siguientes:

(i) un anillo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, anillo que puede ser aromático o total o parcialmente saturado y donde hasta cuatro de los átomos del anillo pueden reemplazarse con heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

(ii) un sistema fusionado de anillos bicíclicos opcionalmente sustituidos de hasta 10 átomos, anillos que son aromáticos o total o parcialmente saturados, y donde hasta cuatro átomos del anillo pueden reemplazarse con heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

(iii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido donde uno o dos de los átomos de carbono pueden reemplazarse con O, S o N y donde dicho grupo alquilo puede sustituirse una o dos veces con un sistema de anillos independientemente seleccionados de (i) y (ii) anteriores, y donde la cadena de alquilo C_{1-6} puede sustituirse con hasta cinco sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, $S(O)_{0-2}R^{10}$, NR^8R^9 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^8R^9$, OR^{10} , alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} (donde dos cadenas de alquilo C_{1-3} pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido de hasta ocho átomos en el anillo),

y donde para cualquier anillo en (i), (ii) y (iii) anteriores, "opcionalmente sustituido" significa opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, NR^8R^9 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^8R^9$, OR^{10} , alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} (donde un átomo de carbono del alquilo o cicloalquilo puede ser opcionalmente reemplazado con N, O o S, y el alquilo o el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, NR^8R^9 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^8R^9$, y OR^{10}),

y donde los sistemas de anillos saturados en (i) y (iii) pueden sustituirse también con hasta tres grupos alquiloC₁₋₆ que pueden unirse para formar estructuras de anillos puenteadas, opcionalmente sustituidas con halógeno u OR¹⁰;

X representa O, S(O)₀₋₂ o CR¹²R¹³;

5 m = 0, 1, 2 ó 3;

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

W representa CR¹²R¹³-CR¹²R¹³ o CR¹²R¹³-CR¹²R¹³-CR¹²R¹³;

V y Z representan independientemente un enlace, CR¹²R¹³ o CR¹²R¹³-CR¹²R¹³, siempre que cuando X representa O o S(O)₀₋₂ entonces m, V y Z son tales que todos los
10 heteroátomos en los anillos se separan con al menos dos átomos de carbono;

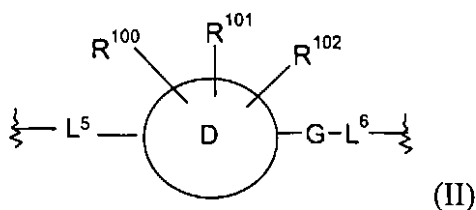
Y representa C(O), C(O)NR¹⁰, SO₂ o SO₂NR¹⁰;

R¹² y R¹³ cada uno independientemente representan hidrógeno, fluoro, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆; o

R¹² y R¹³ cuando se unen al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono
15 al que ambos están unidos, pueden formar adicionalmente un anillo alifático de 3 a 6 miembros;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 y sus sales
20 farmacéuticamente aceptables donde la especie -L- está representada con el grupo de fórmula (II)



donde L⁵ está conectado con C(L¹)(L²) y L⁶ está conectado con C(L³)(L⁴) y;

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

R¹⁰⁰, R¹⁰¹ y R¹⁰² son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄ y CF₃;

L⁵ representa un grupo alquilenoc₁₋₄ opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos metilo; o

30 L⁵ representa -(CH₂)_qQ¹(CH₂)_t donde Q¹ es oxígeno o azufre y t es 0, 1 ó 2 y q es 1 ó 2;

G representa un enlace, oxígeno, CR¹⁰R¹⁰ o S;

cuando G representa oxígeno o S, entonces L^6 es un grupo alquilenoc₁₋₂ opcionalmente sustituido con hasta dos grupos metilo;

cuando G representa un enlace o $CR^{10}R^{10}$, entonces L^6 es un enlace o un grupo alquilenoc₁₋₂ opcionalmente sustituido con hasta dos grupos metilo.

5

3. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables donde R^1 representa

(i) un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

(ii) un anillo bicíclico fusionado; o

10 (iii) un grupo alquiloc₁₋₆ opcionalmente sustituido donde uno o dos de los átomos de carbono pueden reemplazarse con O, S o N y donde dicho grupo alquilo puede sustituirse con los sistemas de anillos que se describen en (i) y (ii),

y donde cada anillo en (i), (ii) y (iii) es opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^{10} , alquiloc₁₋₇ o
15 cicloalquiloc₃₋₈ (donde cada alquilo y cicloalquilo es opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de halógeno), un anillo fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^{10} , alquiloc₁₋₆ o cicloalquiloc₃₋₆ (donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo,
20 alcoxic₁₋₆, ciano y NH_2).

25

4. Un compuesto de fórmula (I), según se reivindica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y como establece en cualquiera de los Ejemplos de la presente.

5. Un compuesto de fórmula (I), según se reivindica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este según se define anteriormente en la presente, para uso en terapia.

30

6. El uso de un compuesto de fórmula (I), según se reivindica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

35

7. Un método para tratar o reducir el riesgo de una enfermedad o afección inflamatoria (inclusive una enfermedad o afección obstructiva de las vías respiratorias reversible) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), según se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

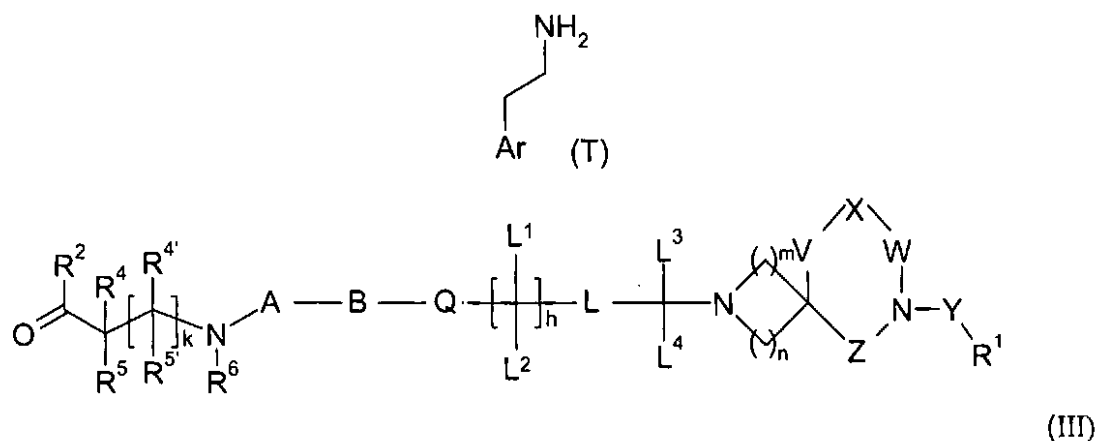
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), según se reivindica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente, que comprende:

cuando R^3 es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada de este, donde R^2 , R^4 , R^5 , R^4' , $R^{5'}$, R^6 , A, B, k, h, Q, L, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m, n, V, W, X, Y y Z son como se los define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (T) o una sal de este, donde Ar es como se lo define en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor en un disolvente.

20



1/10

Figura 1

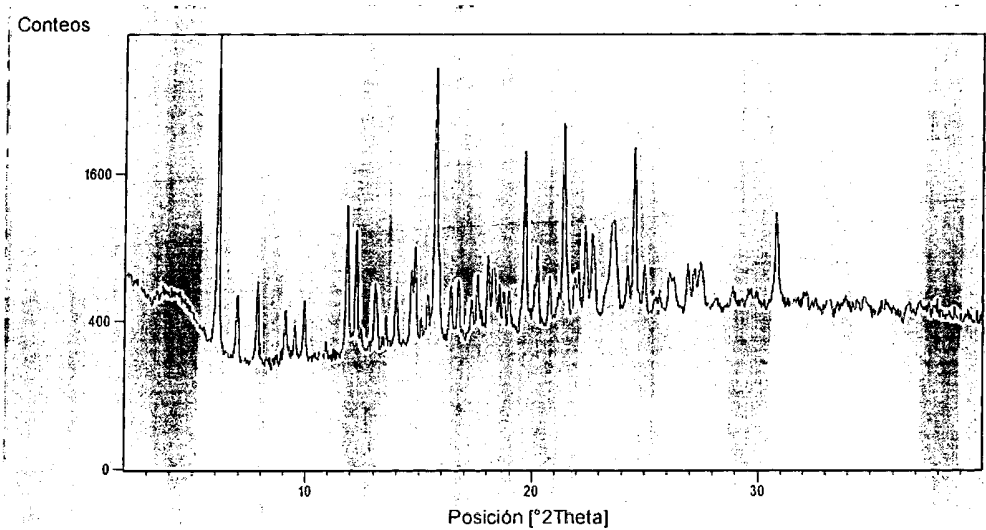


Figura 2

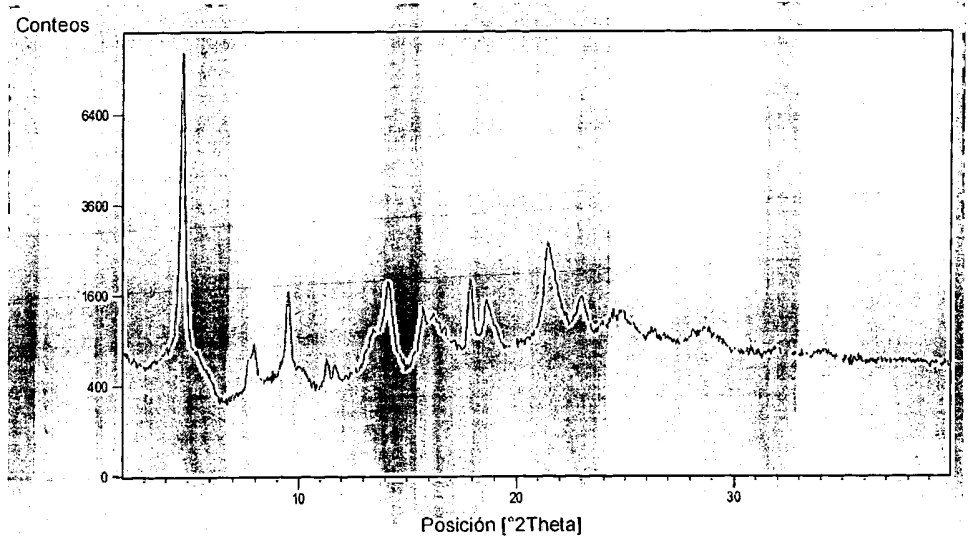


Figura 3

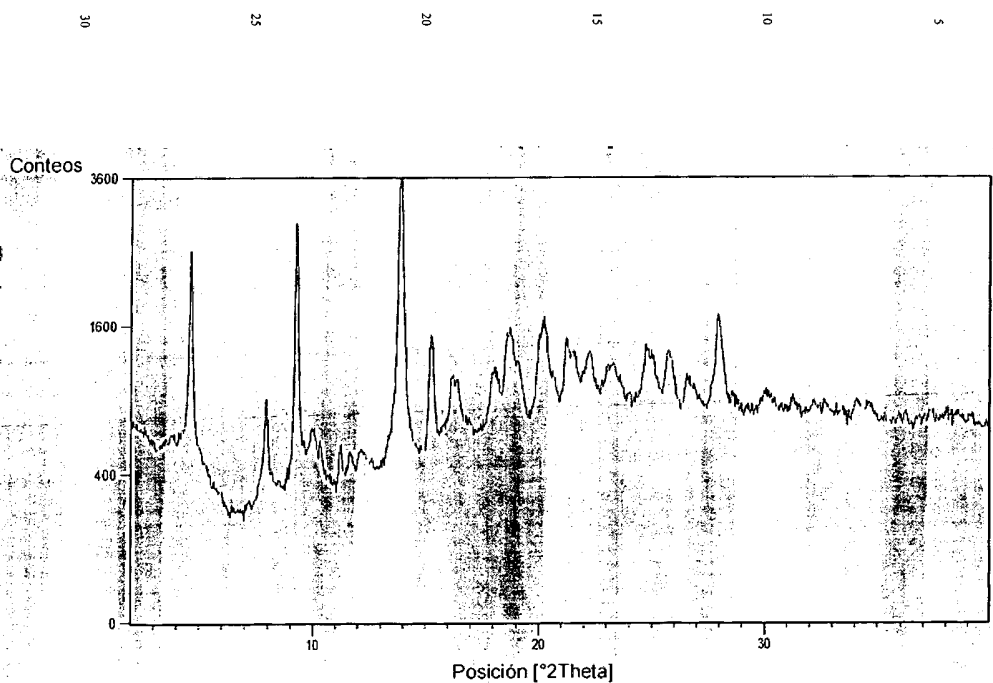


Figura 4

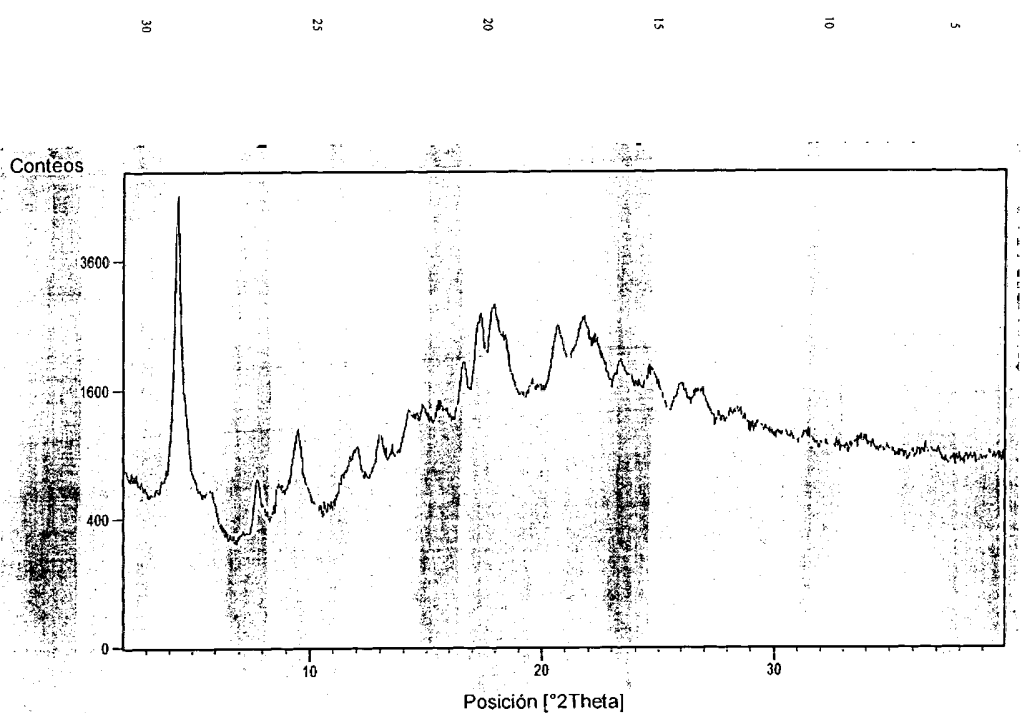


Figura 5

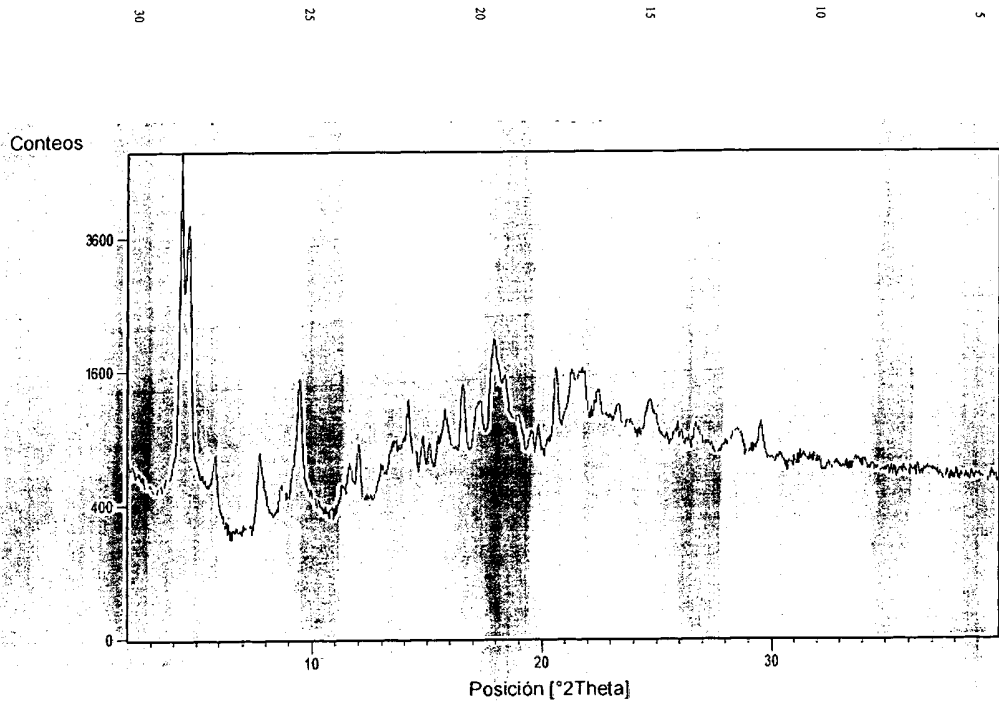
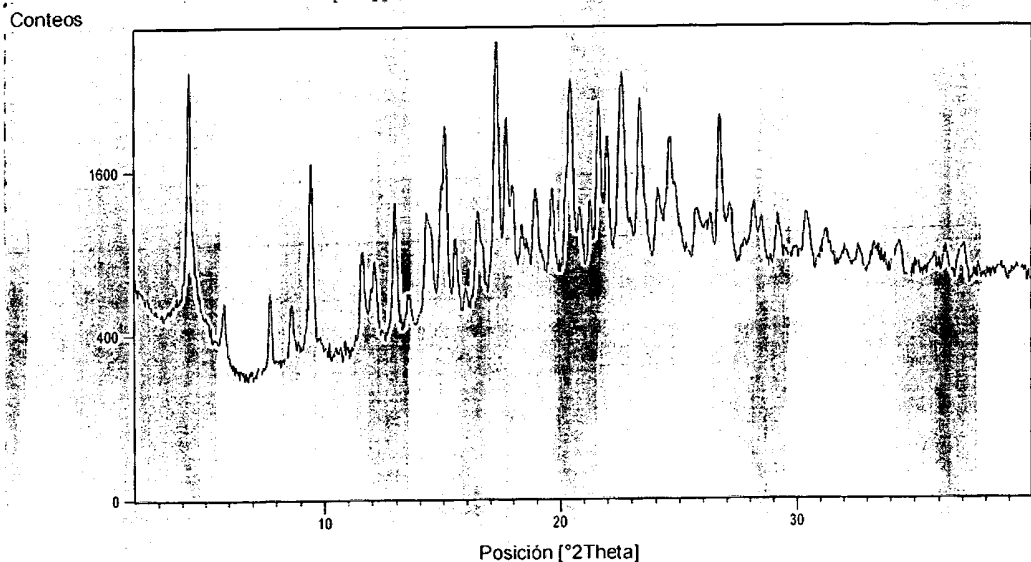


Figura 6



35

30

25

20

15

10

5

374

Figura 7

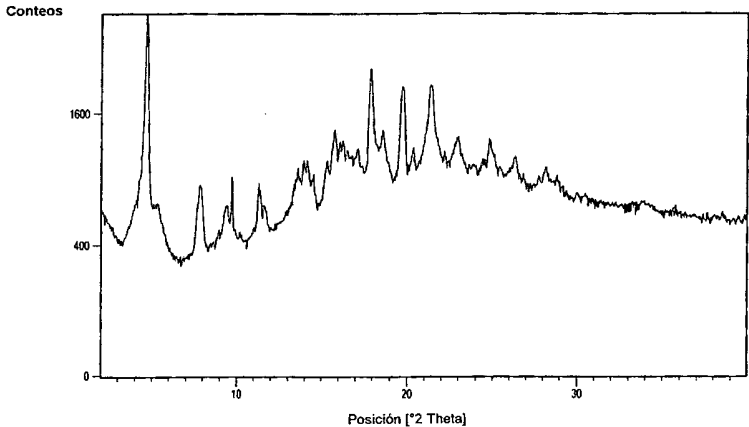
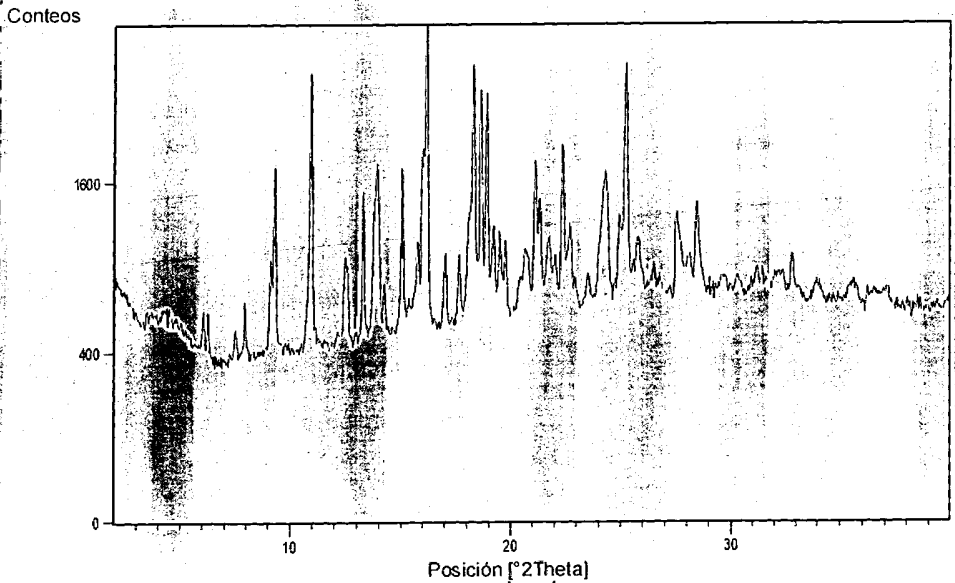


Figura 8



40

35

30

25

20

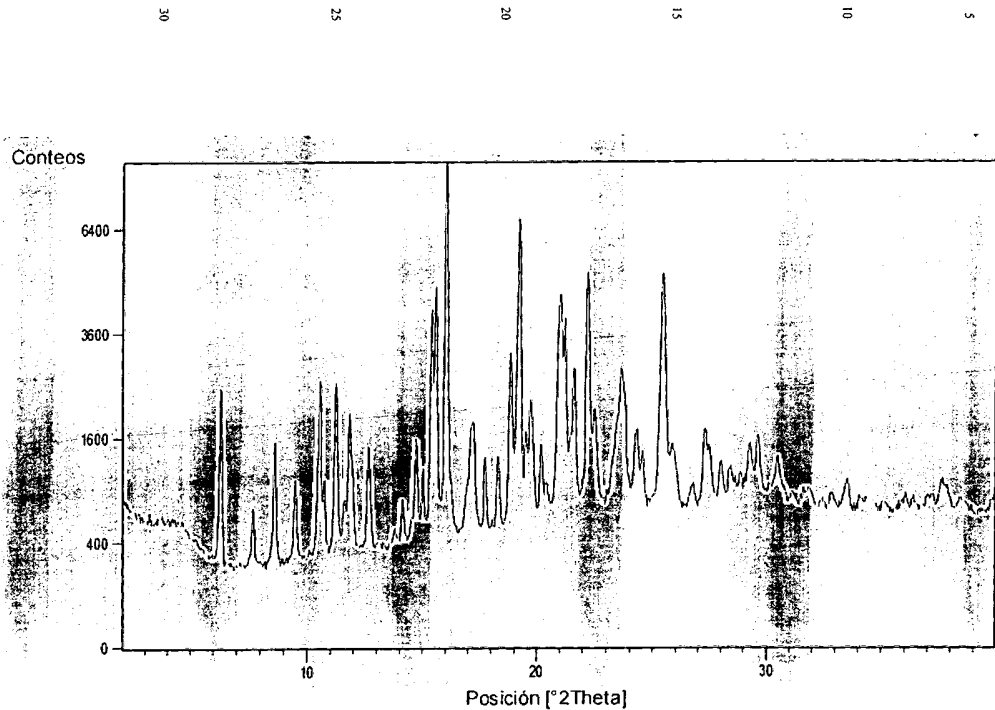
15

10

5

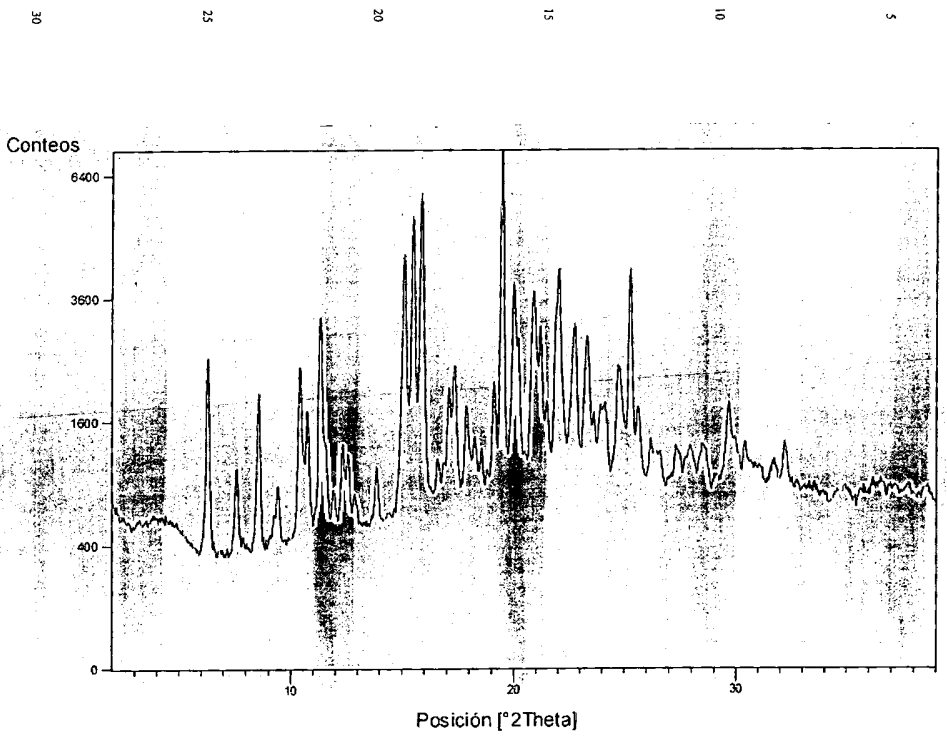
216

Figura 9



10/10

Figura 10



8/28



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que 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 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 (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
 - ☒ 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 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 grafica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐