

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS DE ESPIROLACTAMA Y USOS DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO _____
COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

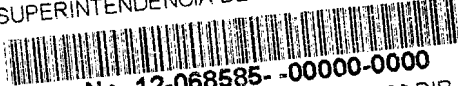
22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068585- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 11:17:58
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 217

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: H. LUNDBECK A/S
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: 9 Ottliavej,
DK-2500, Copenhagen,
Dinamarca

Domicilio: Copenhagen,
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.☒

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Hao ZHOU
73 Prospect St. Flr. 2,
Paramus,
New Jersey 07652,
Estados Unidos de América

2. Guiyang LI
76 Rutgers Place, Apt. #1
River Edge,
New Jersey 07661,
Estados Unidos de América

3. Dario DOLLER
15 Quarterhorse Crossing,
Sparta,
New Jersey 07871,
Estados Unidos de América

4. Gil MA
2306 Windsor Park Ct.,
Englewood,
New Jersey 07631,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/054054

Fecha: 26 de octubre de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/053575 A1

Fecha: 05 de mayo de 2011

6

Título (54)

DERIVADOS DE ESPIROLACTAMA Y USOS DE LOS MISMOS

7

Clasificación Internacional (51)

A01N 043/038

8

Prioridad

SI☒ NO☐

(33) País de Origen
US

(32) Fecha
28 de octubre de 2009

(31) Número de Solicitud
61/255,837

9

Comprobante de pago No.:

12-0036562

Fecha: 16 de abril de 2012

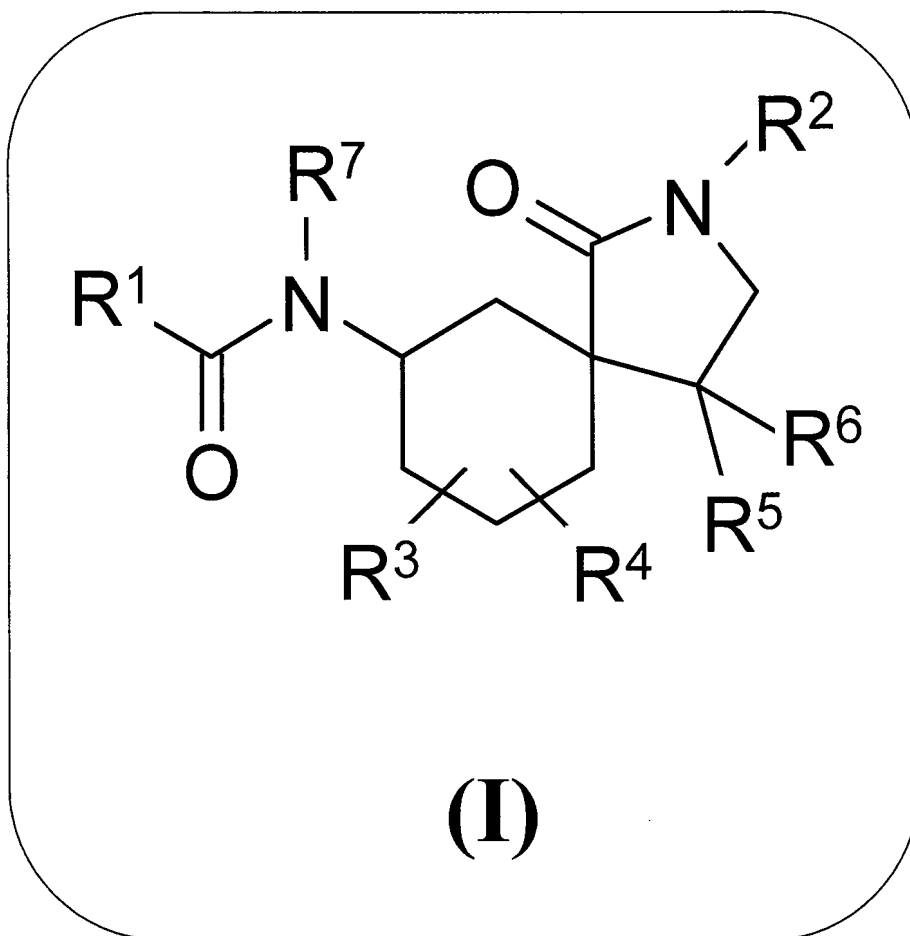
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de **H. LUNDBECK A/S**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/053575 A1 .
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Ver Clemencia 50622
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/053575 A1

Descripción:

Páginas 179 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/ domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

03003

06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequel by the principal, the first or second alternate depending on circumstances and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representation without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

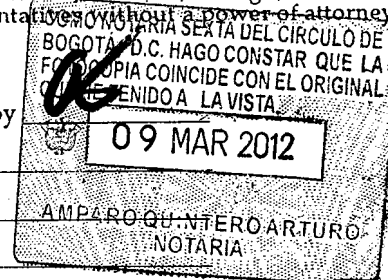
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature
John Meidahl Petersen

Patent Department

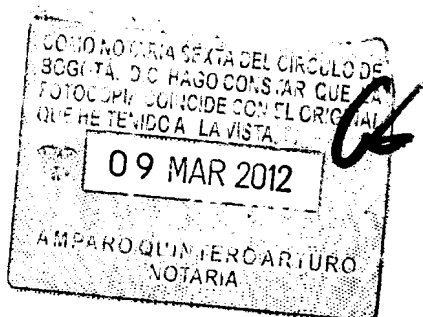


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



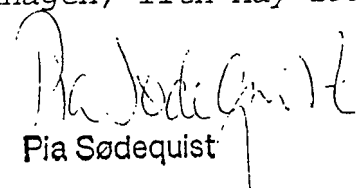
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

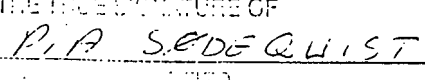
of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998


Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

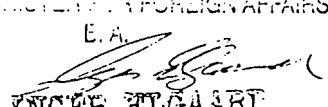

PIA SØDEQUIST

FOR THE AGENCY.

18 MAI 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.


INGER ELGAARD

KAMPMANNSGADE 1

1780 KOBENHAVN V

TELEFON 33 30 77 00



CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

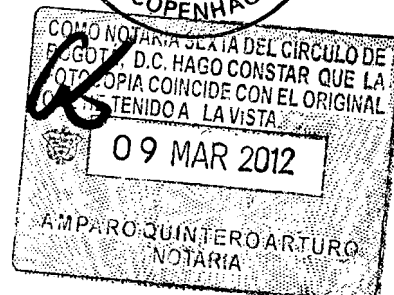
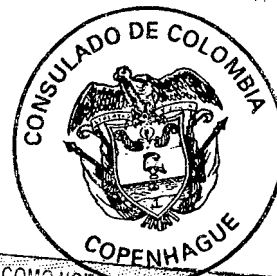
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

151248
Calderón

SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

30 JUL 2011

[Signature]
JEFE DE LEGISLACIÓN
SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
09 MAR 2012
AMPARO QUINTERO ANTIC
NOTARIA

3

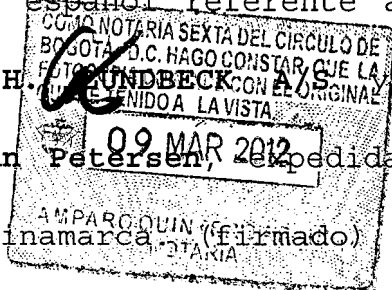
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S su representante autorizado John Meidahl Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 14 de 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

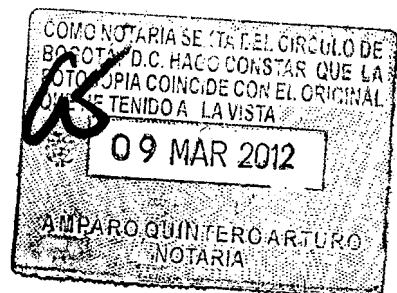
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0

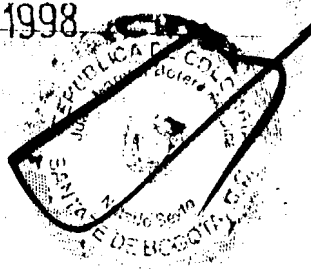
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
SUVA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑANDO LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



COMO NO ASISTENTE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) *Paula P. Gorrito*
CONCIERNO CON EL CIRCULO REGISTRADO POR
EL CIRCULO EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL. 1998



COPIA
BOGOTA
09 MAR 2012
AMPA



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **H. LUNDBECK A/S**

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

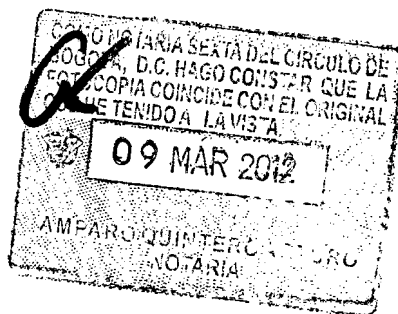
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
 BOGOTA, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Tenorio*
Williamson y Luz Clementina
Suarez de Perz
 Cédula(s) de ciudadanía le(s) C.C.
 CC 438019 TP 3429
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que le(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) le(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En conciencia yo firma esta diligencia.

Emilio Tenorio
Luz Clementina Suarez de Perz



COMO NOTARIO
 BOGOTA, D.C.
 FOTOCOPIA
 QUE HE TENIDO
 09 MAR 2012
 AMPARO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 May 2011 (05.05.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/053575 A1(51) International Patent Classification:
A01N 43/38 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2010/054054(22) International Filing Date:
26 October 2010 (26.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/255,837 28 October 2009 (28.10.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, Valby-Copenhagen, DK-2500 (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZHOU, Hao [CN/US]; 73 Prospect St. Flr. 2, Paramus, NJ 07652 (US). LI, Guiying [US/US]; 76 Rutgers Place, Apt. #1, River Edge, NJ 07661 (US). DOLLER, Dario [US/US]; 15 Quarterhorse Crossing, Sparta, NJ 07871 (US). MA, Gii [KR/US]; 2306 Windsor Park Ct., Englewood, NJ 07631 (US).

(74) Agent: BUCK, Margaret, M.; Lundbeck Research USA, 215 College Road, Paramus, NJ 07652 (US).

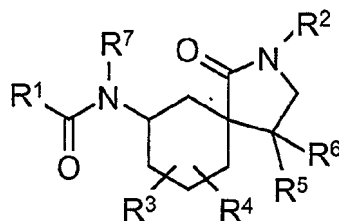
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, RS, 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))

(54) Title: SPIROLACTAM DERIVATIVES AND USES OF SAME



(I)

(57) Abstract: The present invention provides spiro lactam derivatives of formula (I); wherein R¹ - R⁷ are as defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and pharmaceutical compositions and uses of the same.

DERIVADOS DE ESPIROLACTAMA Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados de espirolactama, así como
5 composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que utilizan los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de espirolactama, que actúan
como moduladores alostéricos del receptor metabotrópico de glutamato 5 (receptores
10 mGlu5 o mGluR5), así como las composiciones farmacéuticas y métodos de
tratamiento que utilizan estos compuestos.

El glutamato es el principal neurotransmisor de excitación en el sistema
nervioso central de los mamíferos. Unos medios para modular la neurotransmisión de
glutamato es a través de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs); otro
15 medio son los receptores ionotrópicos. Actualmente, se han clonado ocho mGluRs y
clasificado en tres grupos con base en la homología de secuencia, la ruta de
transducción de señal preferida y farmacología. El Grupo I de mGluRs incluye
mGluR1 y mGluR5, mientras que el Grupo II comprende mGluR2 y mGluR3 y el
Grupo III comprende receptores mGlu4, 6, 7 y 8.

20 Los receptores mGlu tienen un rol esencial en las funciones del cerebro
normales, así como en trastornos neurológicos, psiquiátricos y neuromusculares. Los
receptores mGlu5 se ubican principalmente en forma postsináptica y se expresan
ampliamente en las regiones límbicas del cerebro. Los receptores mGlu5 también se
expresan en el tálamo, médula espinal, y sistema de nervio vago, así como también
25 en forma periférica en la piel en las terminaciones del nervio y las fibras C.

C.S.M.
C. 222.563
30 Se ha mostrado que los ligandos para los receptores mGlu5 son una
esperanza para los trastornos del sistema nervioso central y periférico. Véase, por
ejemplo, G. Jaeschke *et al.*, "mGlu5 receptor antagonists and their therapeutic
potential," *Expert Opin. Ther. Patents*, **2008**, 18, 2: 123–142. Incluso alguna
propuesta que los análogos de glutamato dirigen el sitio de unión ortostérico puede
limitarse por la penetración cerebral baja y la selectividad insuficiente con respecto a

los diferentes subtipos de mGluR. Los agonistas sintéticos pueden conducir a la estimulación continua del receptor en razón a que se diseñan frecuentemente para ser metabólicamente estables. Esta estimulación continua no es necesariamente conveniente debido a posibles problemas de desensibilización del receptor.

5 Asimismo, con respecto a la ocupancia del receptor, los antagonistas sintéticos pueden conducir a un bloqueo prolongado de la función del receptor, que puede no ser compatible con la cinética de la patología de un trastorno del sistema nervioso central.

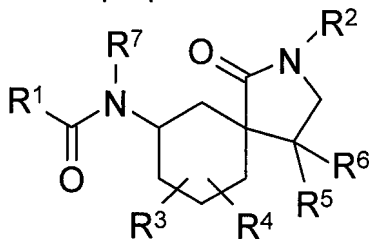
Sin embargo, una acción de “ajuste fino” más selectiva y controlada sobre el receptor mGlu5 es posible a través de la modulación alostérica. Veáse, por ejemplo, P. Bach *et al.*, “Metabotropic glutamate receptor 5 modulators and their potential therapeutic applications,” *Expert Opin. Ther. Patents*, **2007**, 17, 4: 371–381. La modulación alostérica se refiere a la unión mediante un ligando modulador a un sitio sobre un receptor que es diferente del sustrato primario ortostérico o sitio de unión a

15 ligando. Este proceso de unión a ligando da por resultado cambios conformacionales, que pueden influenciar profundamente la función de la proteína (por ejemplo, receptores acoplados a proteína G, como mGluRs con inclusión mGluR5). Los ligandos de mGluR5 novedosos que modulan en forma alostérica el receptor mGlu5 puede mejorar la ventana terapéutica de los agentes del sistema nervioso central

20 tradicionales y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. La presente invención se dirige a estos y a otros fines importantes.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, o heterociclilo, que es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido independientemente con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo, amino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)NHR^{30}$, $-C(O)N(R^{30})R^{31}$, $-NHC(O)R^{30}$, $-N(R^{30})C(O)R^{31}$, $-NHR^{30}$, $-N(R^{30})R^{31}$, o $-OR^{30}$; en donde:

R^{30} y R^{31} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_1-C_6 que se sustituye opcionalmente con acilo, halógeno, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(alquiloC_1-C_3)$, $-N(alquiloC_1-C_3)_2$, alquilheterociclilo C_1-C_3 , alquilcarbamato C_1-C_3 , $-C(O)NH(alquiloC_1-C_3)$, $-C(O)N(alquiloC_1-C_3)_2$, $-NHC(O)-alquiloC_1-C_3$, $-N(alquiloC_1-C_3)-C(O)-alquiloC_1-C_3$, OH , o $-O-alquiloC_1-C_6$; y

cada sustituyente arilo, heteroarilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con alquilo C_1-3 , cicloalquilo C_3-5 , alcoxi C_1-3 , hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo, o amino;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente H , alquilo C_1-3 , cicloalquilo C_3-5 , halógeno, o hidroxilo;

R^7 es H ; o

R^1 y R^7 tomados juntos con el $-C(O)N-$ al cual se adhieren forman un heterocicloalquilo de 4- a 12 miembros mono- o bicíclico o heteroarilo, que opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos adicionales; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee un método para tratar una enfermedad o trastorno, el método abarca la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente del mismo a un mamífero que lo necesite, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

En algunas realizaciones del método, se trata un síntoma de la enfermedad o trastorno.

FIGURAS

Figura 1: El efecto de un compuesto de la fórmula (I) en un modelo de ratón para trastornos y enfermedades afectivas de acuerdo con una realización de la invención.

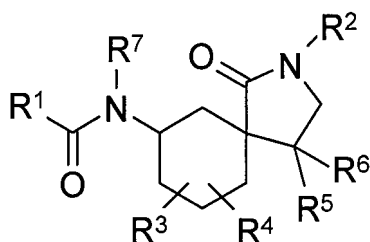
Figura 2: El efecto de un compuesto de la fórmula (I) en un modelo de rata para trastornos y enfermedades afectivas de acuerdo con una realización de la invención.

Figura 3: El efecto de un compuesto de la fórmula (I) en un modelo de rata para trastornos y enfermedades afectivas de acuerdo con una realización de la invención.

Figura 4: El efecto de un compuesto de la fórmula (I) en un modelo de rata para trastornos y enfermedades afectivas de acuerdo con una realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona derivados de espirolactama. Los derivados de espirolactama son compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ y R² son cada un independientemente arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, o heterociclilo, que es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido independientemente con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, ciano,

trifluoroalquilo, amino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})\text{R}^{31}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{NHR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{R}^{31}$, o $-\text{OR}^{30}$; en donde:

R^{30} y R^{31} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_1-C_6 que se sustituye opcionalmente con acilo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{N}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_3)_2$, alquilheterociclilo C_1-C_3 , alquilcarbamato C_1-C_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{N}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_3$, OH , o $-\text{O}-\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_6$; y

cada sustituyente arilo, heteroarilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con alquilo C_1-3 , cicloalquilo C_3-5 , alcoxi C_1-3 , hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo, o amino;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente H , alquilo C_1-3 , cicloalquilo C_3-5 , halógeno, o hidroxilo;

R^7 es H ; o

R^1 y R^7 tomados juntos con el $-\text{C}(\text{O})\text{N}-$ al cual se adhieren forman un heterocicloalquilo de 4- a 12 miembros mono- o bicíclico o heteroarilo, que opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos adicionales; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "alquilo", empleado solo o como parte de un grupo, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo saturado ramificado o de cadena recta de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo funcional alquilo contiene 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 átomos de carbono. Cuando el término "alquilo" aparece aquí sin un rango de átomo de carbono, significa un rango de C_1-C_8 . Cuando el término "alquilo" aparece aquí con un rango de carbono, significa un alquilo de cualquier número dentro del rango de carbono identificado, tal como un alquilo C_1-C_3 significa metilo, etilo o propilo. Ejemplos de grupos funcionales alquilo de hidrocarburo saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares. Alquilo también hace referencia a grupos funcionales alquilo donde el grupo alquilo se sustituye por hidroxilo, ciano, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquilamida, dialquilamida, y similares, que incluye, sin limitación, -

OalquilC₁-C₄-OH, -OalquilC₁-C₄-OCH₃, -OalquilC₁-C₄-NHCH₃, -OalquilC₁-C₄-N(CH₃)₂, -OalquilC₁-C₄-CONHCH₃, -OalquilC₁-C₄-CON(CH₃)₂, -OalquilC₁-C₄-NHCOCH₃, y -OalquilC₁-C₄-N(CH₃)COCH₃.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como -O-alquilo, donde "alquilo" es como se definió previamente aquí. Los ejemplos de grupos funcionales alcoxi incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos, como metoxi, epoxi, *iso*-propoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, y homólogos, isómeros y similares. Alcoxi también hace referencia a porciones -O-alquilo donde el grupo alquilo se sustituye por hidroxilo, ciano, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquilamida, dialquilamida, y similares, que incluye, sin limitación, -OalquilC₁-C₄-OH, -OalquilC₁-C₄-OCH₃, -OalquilC₁-C₄-NHCH₃, -OalquilC₁-C₄-N(CH₃)₂, -OalquilC₁-C₄-CONHCH₃, -OalquilC₁-C₄-CON(CH₃)₂, -OalquilC₁-C₄-NHCOCH₃, y -OalquilC₁-C₄-N(CH₃)COCH₃.

El término "hidroxialquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como -alquil-OH, donde "alquilo" es como se definió previamente aquí. Los ejemplos no limitantes incluyen metil-OH, etil-OH, *n*-propil-OH, y similares.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo alquilo ciclizado que tiene desde 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, donde "alquilo" es como se define aquí. Los ejemplos de grupos funcionales cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, and ciclohexilo.

Como se utiliza aquí, el término "cetocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un cicloalquilo que tiene un radical ceto unido, donde "cicloalquilo" es como se define aquí. Los ejemplos incluyen ciclopentanona o ciclohexanona.

Los términos "halo" o "halógeno", empleados solo o en combinación con otros términos, se definen en la presente, a menos que se indique lo contrario, como flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término arilo, empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo aromático de hasta 14 átomos de carbono, que puede ser un solo anillo (monocíclico) o de múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, policíclico) fusionados juntos o unidos en forma covalente. Cualquier posición del anillo adecuada del grupo funcional arilo se puede unir en forma covalente a la estructura química definida. Los ejemplos de grupos funcionales arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos, tales como fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. Un grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido como se describe en la presente.

El término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un anillo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (fusionado junto o unido en forma covalente) que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo comprende hasta 14 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 2-quinolinilo, 2-quinazolinilo, 3-fenil-2-quinolinilo y similares. Un grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido como se describe en la presente.

El término heterociclilo, empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo univalente formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cualquier átomo en el anillo de un heterociclo.

El término "acilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como grupos de la fórmula -C(O)- alquilo, donde alquilo es como se describió previamente aquí, es decir, un alquilcarbonilo, tal como formilo, acetilo y similares.

El término "aminoalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como alquil-amino, donde el término "alquilo" es como se definió previamente aquí y el término "amino" es -NH_2 , -

NH-, o -N<. Los ejemplos no limitantes incluyen -CH₃NH-, CH₃CH₂NH-, (alquiloC₁-C₃)NH-, (alquiloC₁-C₃)₂N-, y similares.

El término "alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como amino-alquilo, donde el
5 término "alquilo" es como se definió previamente aquí y el término "amino" es -NH₂, -NH-, o -N<. Los ejemplos no limitantes incluyen -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(alquiloC₁-C₃), -N(alquiloC₁-C₃)₂, y similares.

En algunas realizaciones, R¹ y R² son ambos arilo. En algunas realizaciones, R¹ y R² son ambos heteroarilo. En algunas realizaciones, R¹ es arilo y R² es
10 heteroarilo. En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo y R² es arilo. En algunas realizaciones, cualquiera de R¹ o R² es heteroarilo. En algunas realizaciones, cualquiera de R¹ o R² es arilo.

En algunas realizaciones, cualquiera de R¹ o R² es alquilo. En algunas realizaciones, cualquiera de R¹ o R² es cicloalquilo. En algunas realizaciones,
15 cualquiera de R¹ o R² es cetocicloalquilo. En algunas realizaciones, cualquiera de R¹ o R² es heterociclilo.

En algunas realizaciones, por lo menos un arilo es fenilo. En algunas realizaciones, por lo menos un heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, o benzofuranilo. En algunas
20 realizaciones, ambos arilos son fenilo. En algunas realizaciones, ambos heteroarilos se seleccionan de un grupo que consta de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, indazolilimidazolilo, tiofenilo, furanilo, y benzofuranilo. En algunas realizaciones, por lo menos un heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo,
25 benzofuranilo, benzo[c]isoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, o tiofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo y R^2 es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, R^2 es arilo o heteroarilo y R^1 es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo.

En algunas realizaciones, cualquiera de R^1 o R^2 es cicloalquilo. En algunas realizaciones, por lo menos un cicloalquilo es ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilo, o ciclopropilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo se sustituye adicionalmente más allá de la trisustitución previamente definida, es decir, el cicloalquilo se sustituye más de tres veces como se describió previamente, por ejemplo, el cicloalquilo está tetra-sustituido con flúor.

En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo, y el piridinilo es mono-, di- o tri-sustituido como se definió previamente. En algunas realizaciones, las mono-, di-, o tri-sustituciones son independientemente arilo, heteroarilo, y heterociclilo. En algunas de dichas realizaciones, el sustituyente arilo, heteroarilo o heterociclilo está además sustituido, por ejemplo, con halógeno o alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, por lo menos un arilo o heteroarilo se sustituye como se definió previamente.

En algunas realizaciones, en donde los mono-, di-, o tri-sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consta de metilo, metoxi, dimetilamino-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamino-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, flúor, $-C(O)NHCH_3$, fenilo, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluorometilo. En algunas realizaciones, los 1, 2, ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consta de metilo, metoxi, dimetilamino-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, flúor, fenilo, furanilo y tiofenilo.

En algunas realizaciones, el sustituyente tiofenilo, furanilo o fenilo de por lo menos uno de arilo o heteroarilo se sustituye por por lo menos un alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halógeno, ciano, o trifluoralquilo. En alguna de dichas realizaciones, el fenilo se sustituye con flúor.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consta de los grupos heterociclilo, cetocicloalquilo, cicloalquilo, alquilo, heteroarilo, y arilo, de los compuestos de la Tabla 1 y 2, a continuación.

En algunas realizaciones, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, alquiloC₁₋₃, cicloalquiloC₃₋₅, halógeno, o hidroxilo. En algunas realizaciones, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente metilo o flúor.

En algunas realizaciones, R⁷ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁷ junto con R¹ tomados juntos con el -C(O)N< al cual se adhieren forman un heterocicloalquilo de 4- a 12 miembros mono- o bicíclico o heteroarilo, que opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos adicionales.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto descrito en la Sección Experimental a continuación. En algunas realizaciones, el compuesto es uno de la Tabla 1 ó 2, a continuación.

Otro aspecto de la presente invención es una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición de la presente invención se puede adaptar a cualquier modo de administración, tal como en forma oral (con inclusión de forma sublingual), a través de implantes, parenteral (con inclusión de inyecciones intravenosas, intraperitoneales, intraarticulares y subcutáneas), rectal, intranasal, tópica, ocular (a través de gotas para ojos), vaginal y transdérmica.

Un compuesto de la presente invención puede utilizarse como una base libre o en la forma de una sal derivada de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales incluyen, sin limitación, las siguientes: sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido bencensulfónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido pamoico, y ácido para-toluensulfónico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio y magnesio, o con bases orgánicas, que incluyen sales de amonio cuaternarias. Otros ejemplos no limitantes de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas enumeradas en [S.M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1: 2, y G.S. Paulekuhn, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 26: 6665-6672].

También se puede utilizar un compuesto de la presente invención en la forma de un éster, carbamato y otra forma de profármaco convencional, que generalmente va a ser un derivado funcional de un compuesto que se convierte fácilmente al grupo funcional activo in vivo. También se incluyen metabolitos de un compuesto de la presente invención definidos como especies activas producidas al momento de la introducción del compuesto en un sistema biológico.

Cuando se emplea un compuesto de la presente invención como se describió anteriormente, puede combinarse con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, disolventes, diluyentes y similares. Se pueden administrar tales preparaciones farmacéuticas en forma oral como en la forma de comprimidos, cápsulas (que incluyen, por ejemplo, de formulaciones de liberación sostenida o controlada por tiempo), píldoras, pastillas, aerosoles, polvos dispersables, gránulos, soluciones, suspensiones (que contienen, por ejemplo, un agente de suspensión, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% de agente de suspensión), jarabes (que contienen, por ejemplo, azúcar o sustituto de azúcar, como aspartamo, por ejemplo, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50% azúcar o sustituto de azúcar), elíxires y similares, o parenteralmente en la forma de emulsiones, suspensiones o soluciones inyectables estériles, que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Dichas preparaciones pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 90% del ingrediente activo en combinación con el portador, de forma más habitual desde aproximadamente 5% y aproximadamente 60% en peso. La dosis efectiva de un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto o sal de la presente invención y un profármaco o metabolito del mismo) empleado puede variar dependiendo del compuesto particular, sal, profármaco o metabolito utilizado, el modo de administración, edad, peso, sexo y condición médica del paciente, y la gravedad de la enfermedad, trastorno, afección y/ o sistema que se va a tratar. La selección de la forma de dosificación y administración adecuada para un mamífero individual será evidente para aquellos expertos en la técnica. Dichas determinaciones son rutinarias para un médico, veterinario o clínico de experiencia normal en la

técnica (ver, por ejemplo *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Anthony Fauci *et al.* (eds.) 14^o ed. New York: McGraw Hill (1998)). Adicionalmente, se puede ajustar el régimen de dosis para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas en forma diaria o se puede reducir la dosis proporcionalmente como se indican según las necesidades de la situación terapéutica.

Se pueden emplear portadores sólidos, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, celulosa microcristalina, sacarosa y kaolina, portadores líquidos, por ejemplo, agua estéril, polietilenglicoles, glicerol, tensoactivos no iónicos y aceites comestibles, como aceites de maíz, maní y sésamo, ya que son adecuados para la naturaleza del ingrediente activo y la forma particular de administración deseada. Se pueden incluir en forma ventajosa los adyuvantes empleados de forma habitual en la preparación de composiciones farmacéuticas. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes incluyen agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes conservantes y antioxidantes, tales como vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

También se puede administrar un compuesto activo en forma parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones del compuesto activo como una base libre, compuesto neutro o sal farmacológicamente aceptable pueden prepararse en agua mezclada en forma adecuada con un surfactante como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos en condiciones normales de almacenamiento y uso.

Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso por infusión o inyectable incluyen dispersiones, suspensiones o soluciones acuosas estériles, y polvos estériles para la preparación extemporánea de las dispersiones, suspensiones o soluciones por infusión o inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe fluir en la medida que exista una fácil inyección e infusión. Debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y se deben preservar de la acción contaminante de los microorganismos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, y poliol (por ejemplo,

glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceite vegetal.

Adicionalmente, se pueden administrar los compuestos activos de la presente invención en forma intranasal o transdérmica utilizando vehículos adecuados para la administración intranasal o transdérmica conocidos por aquellos con experiencia normal en la técnica. La administración transdérmica incluye todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos internos de los pasajes corporales que incluyen tejidos epiteliales y mucosos, utilizando sistemas portadores como lociones, cremas, espumas, pastas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectal y vaginal). Las cremas y ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas ya sea del tipo aceite en agua o agua en aceite. También pueden ser adecuadas las pastas comprendidas de polvos absorbentes dispersadas en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el ingrediente activo. Se puede utilizar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que recubre una reserva que contiene el ingrediente activo con o sin portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos son conocidos en la bibliografía. Cuando se utiliza un sistema de administración transdérmico, la administración de dosis será continua más que una dosis diaria única o dividida.

También se puede administrar un compuesto de la presente invención puede también administrarse en la forma de un sistema de administración de liposoma donde la bicapa de lípido de liposoma se forma a partir de una variedad de fosfolípidos. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse mediante el uso de un portador, como anticuerpos monoclonales a los cuales se acopla el compuesto. Otros portadores a los que el compuesto de la presente invención también se puede acoplar son polímeros solubles o polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un ingrediente activo.

Se entiende por aquellos que practican la técnica que algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, y por lo tanto, pueden generar enantiómeros y diastómeros. La presente invención incluye todos los esteroisómeros que incluye los diasterómeros

individuales y resueltos, los esteroisómeros enantioméricamente puros, así como los racematos, y otras variaciones de los esteroisómeros, y mezclas de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen la actividad indicada. Se pueden obtener isómeros ópticos en forma pura mediante procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, separaciones cromatográficas quirales, formación de sal diasteromérica, resolución cinética, y síntesis asimétrica. También se entiende que esta invención abarca todos los posibles regioisómeros, isómeros endo-exo, y mezclas de los mismos que poseen la actividad indicada. Se pueden obtener dichos isómeros en forma pura mediante los métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, y cromatografía líquida de alto rendimiento. Aquellos expertos en la técnica entienden que algunos compuestos de la presente invención pueden ser quirales debido a la rotación obstaculizada, y generar atropisómeros, que se pueden luego resolver en forma pura mediante procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Asimismo, aquellos expertos en la técnica entienden que algunos de los compuestos de la presente invención incluyen isómeros estructurales, incluyendo tautómeros.

También se incluyen en esta invención polimorfos e hidratos de los compuestos de la presente invención, así como análogos isotópicamente rotulados de los mismos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{15}N y similares).

Otro aspecto de la presente invención es un método para utilizar los compuestos de la invención. Se entiende que la invención comprende todos los usos simultáneos, secuenciales o separados de cualquier combinación de los compuestos de la invención con cualquier composición farmacéutica útil en los métodos y usos que se describen aquí.

En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o sal de la misma. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí o sal del mismo.

Como se utiliza aquí, la frase "cantidad efectiva" cuando se aplica a un compuesto de la invención, se utiliza para denotar una cantidad suficiente para

provocar el efecto biológico pretendido. La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" cuando se aplica a un compuesto de la invención, se utiliza para denotar una cantidad de compuesto que es suficiente para aliviar, paliar, estabilizar, revertir, disminuir o retrasar la evolución de un trastorno o estado de una enfermedad o de un
5 síntoma del trastorno o enfermedad. En algunas realizaciones, el método o uso de la presente invención proporciona la administración de combinaciones de compuestos. En tales casos, la "cantidad efectiva" es la cantidad de la combinación suficiente para provocar el efecto biológico pretendido.

En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad efectiva
10 de una combinación de dos o más de los compuestos descritos aquí, o las sales de los mismos. Se pretende específicamente que las frases "combinación de dos o más compuestos descritos aquí, o las sales de los mismos" o "por lo menos un compuesto como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", o una frase similar que describa compuestos específicos, incluye la administración de
15 dichos compuestos en cualquier proporción y combinación de formas salinas, neutras o de base libre; es decir, que comprende la administración de dichos compuestos, cada uno en la forma de base, cada uno en la forma neutra o cada uno en la forma de sal, o uno o más en la forma de base y uno o más en la forma neutra, o uno o más en la forma de base y uno o más en la forma de sal, o uno o más en la forma
20 neutra y uno o más en la forma de sal en cualquier proporción de los compuestos y/o sales neutras y/o básicas.

El término "tratamiento" o "tratar" tal como se utiliza aquí significan aliviar o revertir la evolución de una enfermedad o trastorno, o aliviar o revertir uno o más síntomas o efectos secundarios de dicha enfermedad o trastorno. Por ejemplo,
25 "tratamiento" o "tratar" puede hacer referencia a reducir, interrumpir, controlar, disminuir, detener o regular la evolución o continuidad de una enfermedad o trastorno. "Tratamiento" o "tratar", como se utiliza aquí, también significa inhibir o bloquear, así como también, retardar, suspender, dominar, impedir u obstruir, la evolución de un sistema, afección o estado de una enfermedad o trastorno. Para los
30 fines de la presente invención, "tratamiento" o "tratar" además significa un método para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados, en donde "resultados

clínicos beneficiosos o deseados” incluyen, sin limitación, el alivio de un síntoma, la disminución (o reducción) del alcance de un trastorno o enfermedad, estado de una enfermedad o trastorno estabilizado (es decir, no empeora), retraso o disminución del estado de una enfermedad o trastorno, mejora o paliación del estado de una enfermedad o trastorno, y la remisión de una enfermedad o trastorno, ya sea parcial o total, posible de detectar o no.

El término “prevenir” o “prevención” como se utiliza aquí significa evitar que ocurra o exista. El término “administración” tal como se utiliza aquí, se refiere a la administración directa de un compuesto de la presente invención o a la administración de un profármaco, derivado o análogo de la misma que formará una cantidad suficiente del compuesto dentro de un mamífero.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesite, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de la presente invención, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central. La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno.

Un compuesto de la presente invención puede modular en forma alostérica el receptor mGlu5. Un modulador alostérico que mejora o potencia la afinidad de un ligando ortostérico para el receptor mGluR5 y/o mejora o potencia la eficacia de un agonista ortostérico es un intensificador alostérico (o potenciador) o modulador alostérico positivo (PAM, por sus siglas en inglés). Ver, por ejemplo, May, L.T. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, 47, 1–51. Un modulador alostérico que reduce o disminuye la afinidad de un ligando ortostérico para el receptor mGluR5 y/o reduce o disminuye la eficacia de un agonista ortostérico es un antagonista alostérico (o

inhibidor) o modulador alostérico negativo (NAM). *Id.* Un modulador alostérico silencioso (SAM) se une a un sitio alostérico del receptor pero no tiene eficacia intrínseca apreciable. Un SAM puede indirectamente demostrar eficacia al prevenir que un compuesto de unión alostérico exhiba su eficacia positiva (PAM) o negativa (NAM).

En algunas realizaciones, el mamífero del método de la invención es un humano.

En algunas realizaciones del método o uso de la invención, el trastorno o enfermedad del sistema nervioso central es un trastorno o enfermedad cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico. En algunas de dichas realizaciones, el trastorno o enfermedad cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico se selecciona de un grupo que consta de un trastorno del estado de ánimo, ansiedad, esquizofrenia (que incluye trastornos esquizoafectivos), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld–Jakob, una neurodegeneración inducida por trauma, encefalopatía inducida por SIDA, otra encefalopatía relacionada con una infección (es decir, una encefalopatía no inducida por SIDA), síndrome del cromosoma X Frágil, un trastorno del espectro autista, y una combinación de los mismos.

Como se utiliza aquí, “trastorno del estado de ánimo” se refiere a varios trastornos psicológicos que se caracterizan por anormalidades del estado emocional, sin limitación, entre otros, trastornos bipolares, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos de estado de ánimo a causa de una condición médica general, trastornos de estado de ánimo que no se especifican de otro modo y trastornos de estado de ánimo provocados por sustancias; y como se caracteriza en el manual “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*”, Cuarta Edición (DSM–IV) (American Psychiatric Association: Arlington, VA, 1994).

Como se utiliza aquí, la frase “trastorno del espectro autista” (ASD, por sus siglas en inglés) se refiere a un trastorno que provoca deficiencias generales y graves en el pensamiento, sensibilidad, lenguaje y capacidad de relacionarse con otros, que frecuentemente se diagnostica primero en la infancia temprana y varía

desde una forma grave, llamada trastorno autístico (autismo "clásico"), a un trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS), a una forma mucho más leve, síndrome de Asperger. La frase, como se utiliza aquí, también incluye el síndrome de Rett y trastorno desintegrativo de la infancia, y como se utiliza aquí, es
5 sinónimo de la frase, "trastornos generalizados del desarrollo" (PDD).

En algunas de dichas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es una depresión (es decir, un trastorno depresivo). En algunas de dichas realizaciones, la depresión se selecciona del grupo conformado por depresión atípica, depresión bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena (es decir,
10 depresión aguda sin una causa evidente), depresión involutiva (es decir, una depresión que ocurre en la mediana edad o en los ancianos), depresión reactiva (es decir, depresión provocada por un episodio traumático de la vida obvio), depresión postparto, depresión primaria (es decir, una depresión que no posee una causa física o psicológica evidente tal como una enfermedad o trastorno médico), depresión
15 sicótica, y depresión secundaria (es decir, una depresión que parece haber sido causada por alguna otra condición subyacente como otra enfermedad o trastorno médico).

En algunas de dichas realizaciones, el trastorno o enfermedad de ansiedad se selecciona de un grupo que comprende un trastorno de ansiedad generalizado,
20 ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad por rendimiento, trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés aguda, un trastorno de adaptación, un trastorno hipocondríaco, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, una fobia específica, un trastorno de ansiedad debido a condición médica general, un trastorno de ansiedad provocado por una sustancia,
25 ansiedad inducida por abstinencia de alcohol, y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad del sistema nervioso central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es un trastorno o enfermedad de convulsión. En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad convulsiva se selecciona del que consta de convulsión, epilepsia, estado
30 epiléptico, y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad del sistema nervioso central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es un trastorno o enfermedad de dolor seleccionada del grupo que consta de dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor por migraña. En algunas realizaciones, el

5 trastorno o enfermedad de dolor neuropático o dolor por migraña se selecciona del grupo que consta de alodinia, dolor hiperalgésico, pseudodolor, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con migraña, y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad del sistema nervioso

10 central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es un trastorno o enfermedad de estado de hiperexcitación neuronal. En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad de estado de hiperexcitación neuronal es un estado de hiperexcitación neuronal en abstinencia de medicamentos, un estado de hiperexcitación neuronal en intoxicación, o una combinación de los mismos.

15 En algunas realizaciones del método o uso que comprende un compuesto de la invención, se trata por lo menos un síntoma del trastorno o enfermedad cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad cognitiva, neurodegenerativa, psiquiátrica o neurológica es una depresión. En algunas de

20 dichas realizaciones, por lo menos un síntoma de la depresión es sentimiento depresivo, estado de ánimo depresivo, pérdida de interés o placer en algunas o todas las actividades, cambios en el apetito, cambios en el peso, cambios en los patrones de sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, capacidad disminuida para el pensamiento, concentración o toma de decisiones, sentimientos de

25 desesperanza o inutilidad, retardo o agitación psicomotora, autoreproche, culpa inadecuada, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de suicidio, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad cognitiva, neurodegenerativa, psiquiátrica o neurológica es ansiedad. En algunas de dichas

30 realizaciones, por lo menos un síntoma de ansiedad es inquietud, miedo, temblor, dolores musculares, insomnio, malestares abdominales, mareos, irritabilidad,

pensamientos recurrentes, persistentes, compulsiones, palpitaciones cardíacas, dolor de pecho, molestia de pecho, transpiración, sensaciones de hormigueo, sensación de ahogo, miedo a perder el control, reviviscencia, pesadillas, pensamientos invasivos, recuerdos invasivos, comportamientos evasivos, embotamiento emocional, 5 imposibilidad de dormir, sentimientos de ansiedad, respuesta con sobresalto hiperactiva, hipervigilancia, explosiones de enojo, desmayos, enrojecimiento, transpiración profunda, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad cognitiva, neurodegenerativa, psiquiátrica o neurológica es esquizofrenia. En algunas de dichas 10 realizaciones, por lo menos un síntoma de esquizofrenia es un síntoma positivo seleccionado de un grupo conformado por alucinación, ideas delirantes, paranoia, y una combinación de los mismos. En algunas de dichas realizaciones, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma negativo seleccionado de un grupo que consiste en aislamiento social, apatía, anhedonia, motivación decreciente, y una combinación de 15 los mismos. En algunas de dichas realizaciones, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma cognitivo que se selecciona de un grupo que consiste de un déficit severo de atención, déficit severo en el reconocimiento de objetos, déficit severo en la memoria de trabajo, déficit severo en el almacenamiento de la memoria a largo plazo, déficit severo en el funcionamiento ejecutivo, disminución de la velocidad del procesamiento de información, disminución de la actividad neuronal, depresión a largo plazo, y una 20 combinación de los mismos.

En algunas realizaciones del método o uso que comprende un compuesto de la invención, el trastorno o enfermedad cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es la enfermedad de Parkinson. En algunas de dichas realizaciones, por 25 lo menos un síntoma de la enfermedad de Parkinson es discinesia inducida por levodopa, falta de equilibrio, movimiento parquisoniano, bradiquinesia, rigidez, temblor, cambios en el lenguaje, pérdida de la expresión facial, micrografía, dificultad al tragar, babeo, dolor, demencia, confusión, trastornos del sueño, estreñimiento, un problema de piel, depresión, miedo, ansiedad, dificultades con la memoria, 30 pensamiento retardado, disfunción sexual, un problema urinario, fatiga, dolor, pérdida de energía o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es la enfermedad de Alzheimer. En algunas de dichas realizaciones, por lo menos un síntoma de la enfermedad de Alzheimer es deficiencia en la memoria, deficiencia en la atención, deficiencia en el

5 juicio, deficiencia en la toma de decisiones, deficiencia en la orientación hacia alrededores físicos, deficiencia en el lenguaje, deficiencia en las actividades dependientes de velocidad, deficiencia en el razonamiento abstracto, deficiencia en el razonamiento abstracto, deficiencias en el funcionamiento ejecutivo, deficiencia en alteraciones del comportamiento, desinterés y pasividad, apatía, vestimenta

10 inadecuada, cuidado personal deficiente, agitación, explosiones violentas, agresión, depresión, ansiedad, alucinación, ideas delirantes, cambios en la personalidad, cambio en el estado de ánimo, demencia, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esclerosis múltiple. En algunas de

15 dichas realizaciones, por lo menos un síntoma de la esclerosis múltiple es neuritis óptica, visión borrosa, dolor en los ojos, pérdida de la visión del color, ceguera, diplopía visión doble, movimientos espasmódicos del ojo o nistagmo, dimesia ocular, movimientos oculares constantes con mucha o poca reacción, oftalmoplegia internuclear, nistagmo, diplopía, fosfenos del sonido y movimiento, diplopía, defecto

20 pupilar aferente, paresia motora, monoparesia, paraparesia, hemiparesia, cuadruparesia plegia, paraplejia, hemiplejia, tetraplejia, cuadruplejia, espasticidad, disartria, atrofia muscular, espasmos, calambres, hipotonía, clono, mioclono, mioquimia, síndrome de pierna inquieta, reflejos disfuncionales de pie caído (MRSSs, Babinski's, Hoffman's, Chaddock's), paraestesia, anestesia, neuralgia, dolor

25 neuropático, dolor neurogénico, disfunción propioceptiva de l'hermitte, neuralgia trigeminal, ataxia, temblor de intención, disimetría, ataxia vestibular, vértigo, ataxia del lenguaje, distonía, disdiadococinesia, micción frecuente, espasmo de la vejiga, vejiga flácida, disinergia esfínter detrusor, disfunción eréctil, anorgasmia, eyaculación tardía, frigidez, estreñimiento, urgencia fecal, depresión, disfunción cognitiva,

30 demencia, cambios de ánimo, labilidad emocional, euforia, síndrome bipolar,

ansiedad, afasia, disfasia, fatiga, síntoma de uhthoffs, reflujo gastroesofágico, un trastorno del sueño, o una combinación de los mismos.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para tratar el reflujo gastroesofágico, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesite. La presente invención proporciona adicionalmente un uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de reflujo gastroesofágico.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para tratar la dependencia al alcohol, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesite. La presente invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia de alcohol. La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de la dependencia de alcohol.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central. En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad del sistema nervioso central es como se describió previamente aquí.

Otro aspecto de la presente invención es un proceso para producir los compuestos de la presente invención.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

Se pueden preparar los compuestos de la presente invención, sin limitación, de acuerdo con uno de los métodos generales que se detallan a continuación. Por ejemplo, los siguientes **Esquemas 1-22** pretenden ser una ilustración de algunas realizaciones de la invención y no implica limitación de la presente invención debido a ellos.

A continuación se definen las abreviaturas tal como se los utiliza aquí a menos que se especifique lo contrario en un caso en particular.

BINAP = 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, CAS N.º 98327-87-8

Boc = *tert*-butiloxycarbonilo

5 BOP = Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, CAS N.º 56602-33-6

CAN = Nitrato de amonio cérico, CAS N.º 16774-21-3

DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre, CAS N.º 38078-09-0

DCM = Cloruro de metileno o diclorometano, CAS N.º 75-09-2

10 DIBAL o DIBAL-H = Hidruro de diisobutilaluminio, CAS N.º 1191-15-7

DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina, CAS N.º 7087-68-5

DMA = *N,N*-dimetilacetamida, CAS N.º 127-19-5

DMAP = 4-dimetilaminopiridina, CAS N.º 1122-58-3

DMC = Cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, CAS N.º 37091-73-9

15 DMF = *N,N*-dimetilformamida, CAS N.º 68-12-2

DMPU = 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona, CAS N.º 7226-23-5

DMSO = Sulfóxido de dimetilo, CAS N.º 67-68-5

DPPA = Difenilfosforil azida, CAS N.º 26386-88-9

20 EDCI = Clorhidrato de *N*-Etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, CAS N.º 93128-40-6

HATU = hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanaminio, CAS N.º 148893-10-1

HBTU = hexafluorofosfato de 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-Tetrametiluronio, CAS N.º 94790-37-1

HOBT = 1-Hidroxibenzotriazol, CAS N.º 2592-95-2

LDA = Solución de diisopropilamida de litio, CAS N.º 4111-54-0

L-Selectrid= tri-*sec*-butil(hidrido)borato de litio, CAS N.º 38721-51-7

NMP = *N*-Metil-Pirrolidona, CAS N.º 872-50-4

30 PDC = Dicromato de piridinio, CAS N.º 20039-37-6

PMB = 4-Metoxibencilo

PTSA = ácido *p*-Toluensulfónico, CAS N.º 6192-52-5

PyBOP = hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, CAS N.º 128625-52-5

rt = temperatura ambiente

5 RT = tiempo de retención de LC-MS

TBAF = Solución de fluoruro de tetrabutilamonio, CAS N.º 429-41-4

TBSCl = Cloruro de *tert*-Butildimetilsililo, CAS N.º 18162-48-6

TBSOTf = Trifluorometansulfonato de *tert*-Butildimetilsililo, CAS N.º 69739-34-0

10 TBS = *tert*-Butildimetilsililo

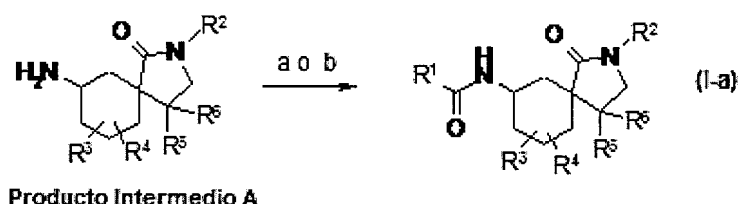
TEA = Trietil amina, CAS No.121-44-8

TFA = ácido trifluoroacético, CAS N.º 76-05-1

THF = tetrahidrofurano, CAS N.º 76-05-1

Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-a) por medio de los procesos descritos en el **Esquema 1** al utilizar procesos de amidación habituales a partir del producto intermedio **A** y R¹COCl o R¹CO₂H (*ver, por ejemplo*, etapas a y b del **Esquema 1**), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definió previamente.

Esquema 1



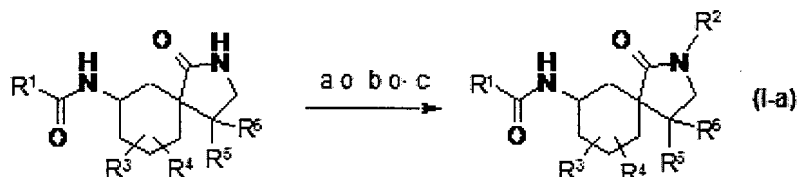
a) R¹COCl, DIEA o TEA, DCM; b) R¹CO₂H, PyBOP (o BOP o DMC o EDCI o HBTU, etc), DIEA o TEA, DCM (o THF o DMF o CH₃CN, etc.); o R¹CO₂H, HATU, DMAP, THF.

20 También se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-a) a través del proceso descrito en el **Esquema 2**. La *N*-arilación del producto intermedio **B** con R²X (R² es arilo o heteroarilo, X es halógeno, como yodo, bromo, cloro y flúor) al utilizar acoplamiento cruzado asistido por cobre (*ver, por ejemplo*, etapa a en el **Esquema 2**), o acoplamiento cruzado catalizado por paladio (*ver, por ejemplo*, etapa b del **Esquema 2**), o *N*-alquilación del producto intermedio **B** con R²X (R² es alquilo) en la presencia de una base (*ver, por ejemplo*, etapa c del **Esquema 2**) proporciona un

25

compuesto de la fórmula de (I-a), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define aquí.

Esquema 2



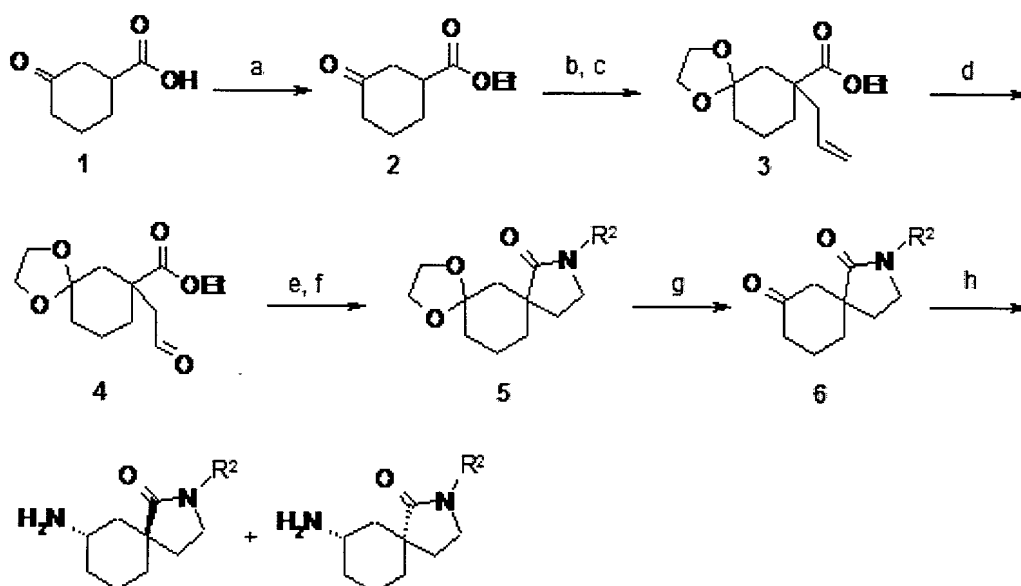
Producto Intermedio B

a) CuI , R^2X , $\text{NHMeCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$, K_2CO_3 , dioxano, microondas, 160°C ; b) R^2X , tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) cloroformo aducto, BINAP, Cs_2CO_3 , tolueno, 80°C ; c) R^2X , NaH , THF, 0°C a r.t..

5 Se pueden preparar los productos intermedios A-1 y A-2 a través de los procesos descritos en el Esquema 3.

La esterificación de ácido 3-oxo-ciclohexancarboxílico disponible en el comercio (compuesto 1) al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa a del Esquema 3), proporciona el compuesto 2. La protección del grupo carbonilo del compuesto 2 al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa b del Esquema 3), seguida por la alquilación con bromuro de alilo en la presencia de una base (*ver, por ejemplo*, etapa c del Esquema 3) proporciona el compuesto 3. La oxidación del compuesto 3, tal como ozonólisis en DCM proporciona el aldehído 4. La aminación reductiva del aldehído 4 con amina R^2NH_2 al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa e del Esquema 3), seguida por la ciclización en la presencia de una base (*ver, por ejemplo*, etapa f del Esquema 3), proporciona el compuesto 5. En algunos casos (especialmente cuando R^2 es alquilo), se puede formar lactama 5 directamente a partir de un aldehído 4 bajo condiciones de aminación reductiva sin tratamiento adicional mediante base (etapa f). La hidrólisis del compuesto 5 mediante procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa g del Esquema 3) proporciona cetona 6, que puede convertirse fácilmente a los productos intermedios A-1 y A-2 mediante la aminación reductiva con acetato de amonio (*ver, por ejemplo*, etapa h en el Esquema 3). El *trans* isómero A-1 y el *cis* isómero A-2, donde R^2 son como se define aquí, se pueden separar mediante cromatografía de gel de sílice o HPLC de fase inversa.

Esquema 3



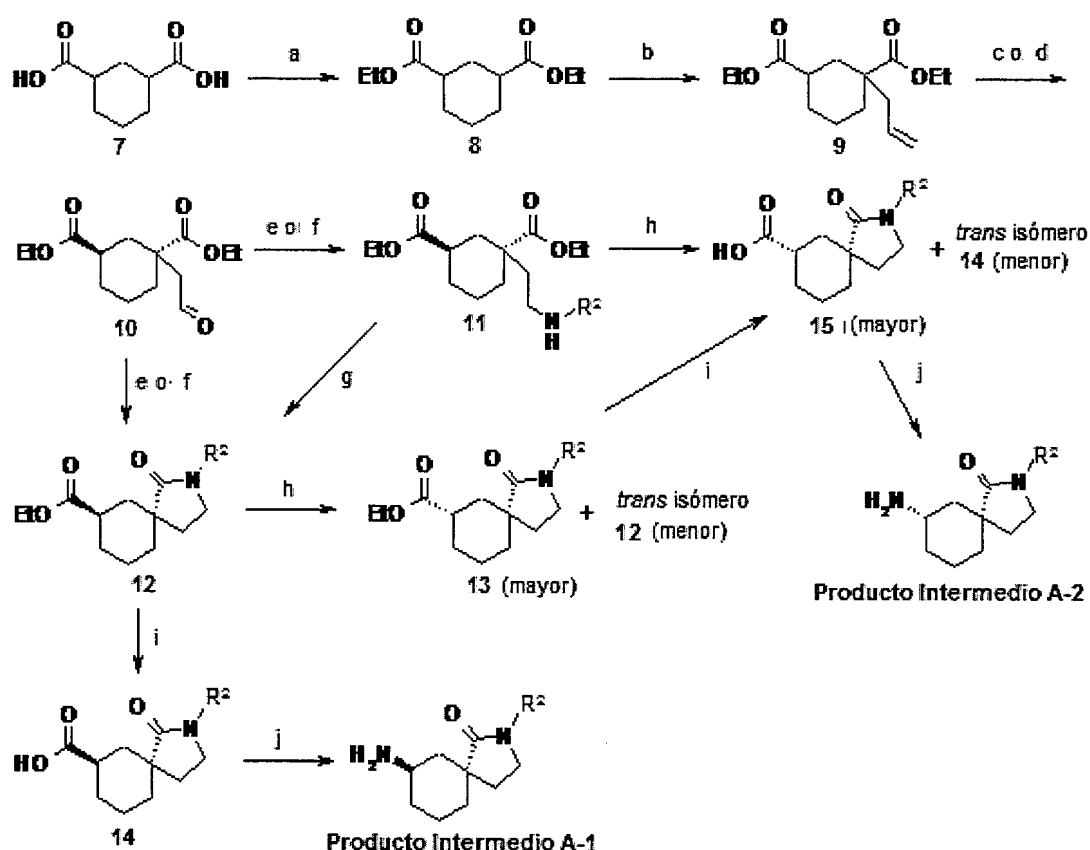
Producto Intermedio A-1 Producto Intermedio A-2

a) EtOH, PTSA, tolueno, calor; b) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, PTSA, tolueno, calor; c) LDA, THF, -78°C , bromuro de alilo; d) O_3 , CH_2Cl_2 , Me_2S ; e) R^2NH_2 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, HOAc, THF; f) $i\text{-PrMgCl}$, THF, 0°C ; g) 2N HCl/THF ; h) NH_4OAc , NaBH_3CN , MeOH.

Se pueden preparar los productos intermedios **A-1** y **A-2** mediante los procesos descritos en el **Esquema 4**. La esterificación de ácido ciclohexano-1,3-dicarboxílico comercialmente disponible (compuesto **7**) mediante procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa a en el **Esquema 4**) proporciona éster bis-etílico **8**. La alquilación del compuesto **8** con bromuro de alilo (*ver, por ejemplo*, etapa b en el **Esquema 4**) proporciona el compuesto **9**. La oxidación del compuesto **9**, tal como ozonólisis (*ver, por ejemplo*, etapa c del **Esquema 4**) o una oxidación de dos etapas (*ver, por ejemplo*, etapa d del **Esquema 4**: el compuesto **9** se oxida a diol primero, luego se oxida a aldehído), proporciona *trans* aldehído **10** como un producto principal. La aminación reductiva del aldehído **10** con amina R^2NH_2 al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapas e y f del **Esquema 4**), proporciona el compuesto **11**, que al momento de la ciclización mediante el tratamiento con base, tal como $i\text{-PrMgCl}$ en THF a 0°C , proporciona lactama **12**. En algunos casos, especialmente cuando R^2 es alquilo, el compuesto **10** se puede convertir directamente a lactama **12** bajo condiciones de aminación reductiva. La *trans* lactama **12** se puede epimerizar a la *cis* lactama **13** bajo condiciones básicas (*ver, por ejemplo*, etapa h del **Esquema 4**). La saponificación de los compuestos **12** y **13** al utilizar procedimientos habituales *ver, por ejemplo*, etapa i del **Esquema 4**) proporciona ácidos carboxílicos **14** y **15**, respectivamente. En algunos casos,

dependiendo de R^2 y el tiempo de reacción, el compuesto **11** se puede convertir al compuesto **15** bajo condiciones básicas, tal como NaH, EtOH, 0 °C a reflujo. La redistribución de Curtius del compuesto **14** y **15** seguida por la hidrólisis ácida al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa j del **Esquema 4**) proporciona el producto intermedio **A-1** y el producto intermedio **A-2**, donde R^2 es como se define aquí, respectivamente.

Esquema 4



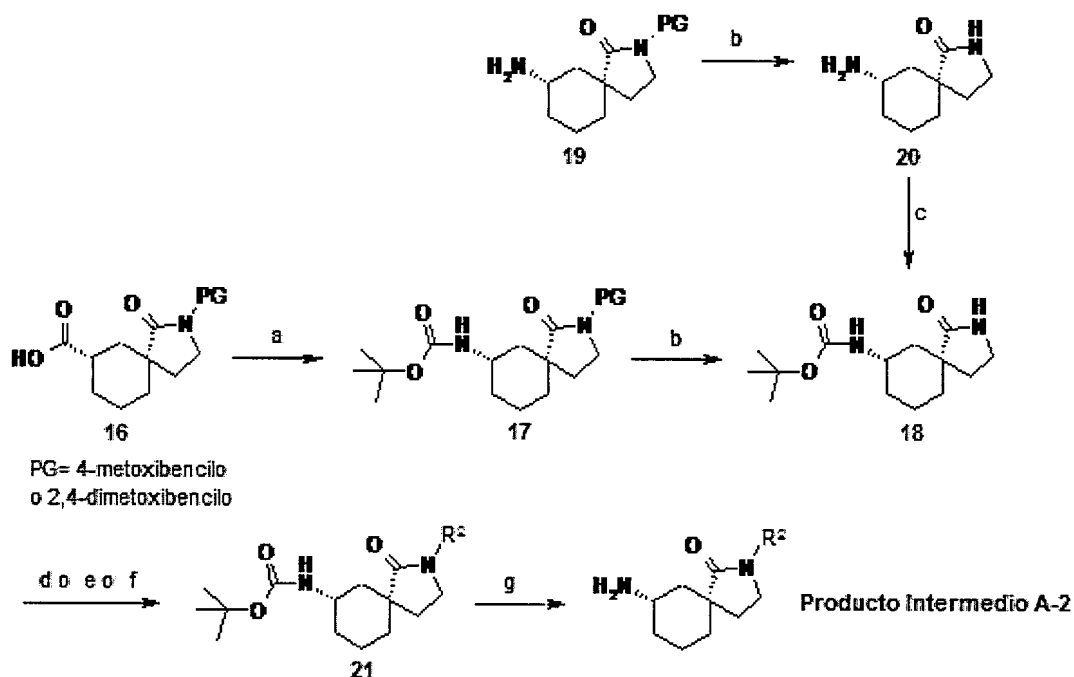
a) EtOH, H₂SO₄, reflujo; b) i-Pr₃NH, BuLi, DMPU, THF, bromuro de alilo, -78 °C a rt; c) O₃, DCM, Me₂S; d) 1) K₂Fe(CN)₆, K₂OsO₄·2H₂O, K₂CO₃, quinuclidina, t-BuOH, H₂O; 2) NaIO₄, NaHCO₃, THF, t-BuOH; e) R²NH₂, NaBH(OAc)₃, HOAc, THF; f) R²NH₂, AcOH, ClCH₂CH₂Cl; 2) NaBH(OAc)₃; g) i-PrMgCl, THF, 0 °C; h) NaH, EtOH, 0 °C a reflujo; i) LiOH, THF; j) 1) DPPA, TEA, tolueno, rt a 90 °C; 2) 6M HCl/H₂O, luego se basifican con Na₂CO₃.

También se puede preparar el producto intermedio **A-2** a través de procesos descritos en el **Esquema 5**.

Se puede elaborar el compuesto **16** del mismo modo como el compuesto **15** en el **Esquema 4**. La reacción de Curtius del compuesto **16** al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa a del **Esquema 5**) proporciona el compuesto **17**. La eliminación del grupo protector 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo en el compuesto **17** al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa b del **Esquema 5**) proporciona el compuesto **18**. También se puede elaborar el compuesto

18 a partir del compuesto 19 (**producto intermedio A-2**, R^2 = 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo), que se puede preparar a través del proceso descrito en el **Esquema 4**). La eliminación del grupo protector 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo en el compuesto 19 al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa b del **Esquema 5**) proporciona el compuesto 20. La protección Boc del compuesto 20 al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa c del **Esquema 5**) proporciona el compuesto 18. La *N*-arilación del compuesto 18 con R^2X (R^2 es arilo o heteroarilo y X es como se definió previamente) mediante la aplicación de acoplamiento cruzado con asistencia de cobre (*ver, por ejemplo*, etapa d del **Esquema 5**), o mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio (*ver, por ejemplo*, etapa e del **Esquema 5**), o *N*-alquilación del compuesto 18 con R^2X (R^2 es alquilo y X es como se definió previamente) en la presencia de una base (*ver, por ejemplo*, etapa f del **Esquema 5**), proporciona el compuesto 21. La eliminación del grupo Boc al utilizar condiciones habituales (*ver, por ejemplo*, etapa g del **Esquema 5**) proporciona el producto intermedio **A-2**, donde R^2 es como se definió aquí.

Esquema 5

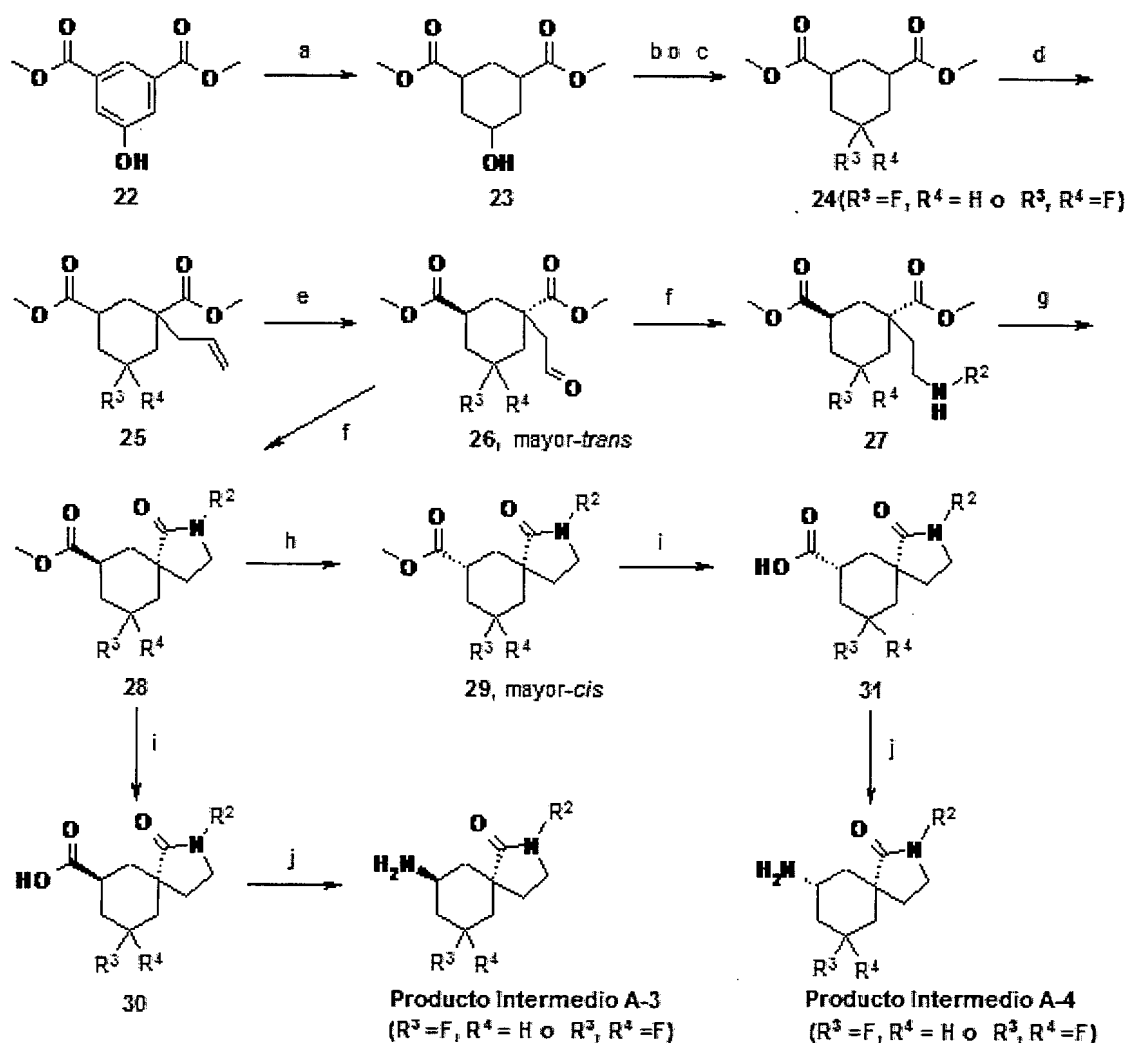


a) 1) DPPA, TEA, tolueno, rt a 90 °C; 2) tBuOH; b) CAN, CH₃CN, H₂O; c) (Boc)₂O, TEA, THF;
d) CuI, R²X, NHMeCH₂CH₂NHMe, K₂CO₃, dioxano, microondas, 160 °C; e) R²X,
aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), BINAP, Cs₂CO₃, tolueno, 80 °C; f) R²X,
NaH, THF, 0 °C a rt; g) 4M HCl en dioxano, DCM.

Se pueden preparar los productos intermedios **A-3** y **A-4** a través del proceso descrito en el **Esquema 6**. La reducción de éster dimetilico del ácido 5-hidroxi-

isofáltico disponible en el comercio (compuesto **22**) al utilizar los procedimientos descritos por Gensler, W. J. *et al.* (*J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1726; ver etapa a del **Esquema 6**) proporciona el compuesto **23**. La fluorinación del **23** al utilizar procedimientos habituales proporciona el compuesto mono-fluorado **24** ($R^3 = F$, $R^4 = H$, ver, por ejemplo, etapa b del **Esquema 6**). La oxidación del alcohol **23** a su cetona correspondiente, seguida por la fluorinación al utilizar condiciones habituales proporciona el compuesto difluorado **24** ($R^3, R^4 = F$, ver, por ejemplo, etapa c del **Esquema 6**). La alquilación del compuesto **24** con bromuro de alilo (ver, por ejemplo, etapa d del **Esquema 6**) proporciona el compuesto **25**. La oxidación del compuesto **25**, tal como ozonólisis (ver, por ejemplo, etapa e del **Esquema 6**), proporciona *trans* aldehído **26** como un producto principal. La aminación reductiva del aldehído **26** con R^2NH_2 al utilizar procedimientos habituales (ver, por ejemplo, etapa f del **Esquema 6**), proporciona el compuesto **27**, que al momento de la ciclización mediante el tratamiento con base, tal como $i\text{-PrMgCl}$ en THF a 0°C , proporciona lactama **28**. En algunos casos, especialmente cuando R^2 es alquilo, se puede convertir el compuesto **26** directamente a lactama **28** en condiciones de aminación reductiva. La *trans* lactama **28** se puede epimerizar a la *cis* lactama **29** bajo condiciones básicas (ver, por ejemplo, etapa h del **Esquema 6**). La saponificación de los compuestos **28** y **29** al utilizar procedimientos habituales (ver, por ejemplo, etapa i del **Esquema 6**) proporciona ácidos carboxílicos **30** y **31**, respectivamente. En algunos casos, dependiendo de R^2 y el tiempo de reacción, se puede convertir el compuesto **28** al compuesto **31** bajo condiciones básicas, tales como NaH, EtOH, 0°C a reflujo. La redistribución de Curtis de los compuestos **30** y **31**, seguida por la hidrólisis de ácido (ver, por ejemplo, etapa j en el **Esquema 6**) proporciona los productos intermedios **A-3** y **A-4**, donde R^2 – R^4 son como se define aquí, respectivamente.

Esquema 6



a) H₂, MeOH, Rh en alumina; b) DAST, DCM; c) 1) Py·SO₃, DMSO; 2) DAST, DCM; d) i-Pr₂NH, BuLi, DMPU, THF, bromuro de alilo, -78 °C a rt; e) O₃, DCM, Me₂S; f) R²NH₂, NaBH(OAc)₃, THF; g) i-PrMgCl, THF, 0 °C; h) NaH, EtOH, 0 °C a reflujo; i) LiOH, THF; j) 1) DPPA, TEA, tolueno, rta 90°C; 2) 6M HCl/H₂O, luego se basifica con Na₂CO₃.

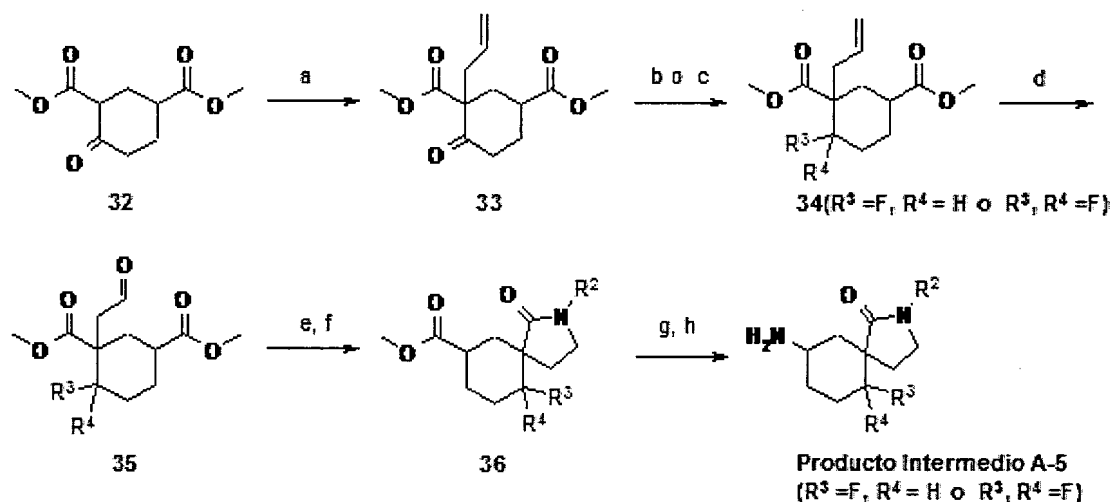
Se puede preparar el producto intermedio A-5 a través de los procesos descritos en el Esquema 7. La alquilación del éster dimetílico del ácido 4-oxo-

5 ciclohexano-1,3-dicarboxílico comercialmente disponible (compuesto 32) con bromuro de alilo en la presencia de una base (tal como bajo las condiciones que se muestran en el etapa a del Esquema 7) podría proporcionar el compuesto 33. La reducción del 33, seguida por la fluorinación al utilizar procedimientos habituales, como aquellos en el etapa b del Esquema 7, podría proporcionar un compuesto 34

10 monofluorinado (R³ = F, R⁴ = H). La fluorinación del compuesto 33 al utilizar procedimientos habituales, como aquellos en la etapa c del Esquema 7 podría proporcionar el compuesto 34 difluorinado (R³, R⁴ = F). La oxidación del compuesto 34, tal como ozonólisis (ver, por ejemplo, etapa d del Esquema 7), podría

proporcionar aldehído **35**. La aminación reductiva con R^2NH_2 , seguida por la ciclización bajo condiciones, tales como aquellas que se muestran en las etapas e y f del **Esquema 7** podrían proporcionar el compuesto **36**. En algunos casos (especialmente cuando R^2 es alquilo), se podría convertir el compuesto **35** directamente a lactama **36** en condiciones de aminación reductivas sin la etapa f. La saponificación de **36**, seguida de la redistribución de Curtius e hidrólisis de ácido utilizado procedimientos habituales, tales como aquellos en las etapas g y h del **Esquema 7**, podrían proporcionar el producto intermedio **A-5**, donde R^2-R^4 son como se definió aquí.

Esquema 7

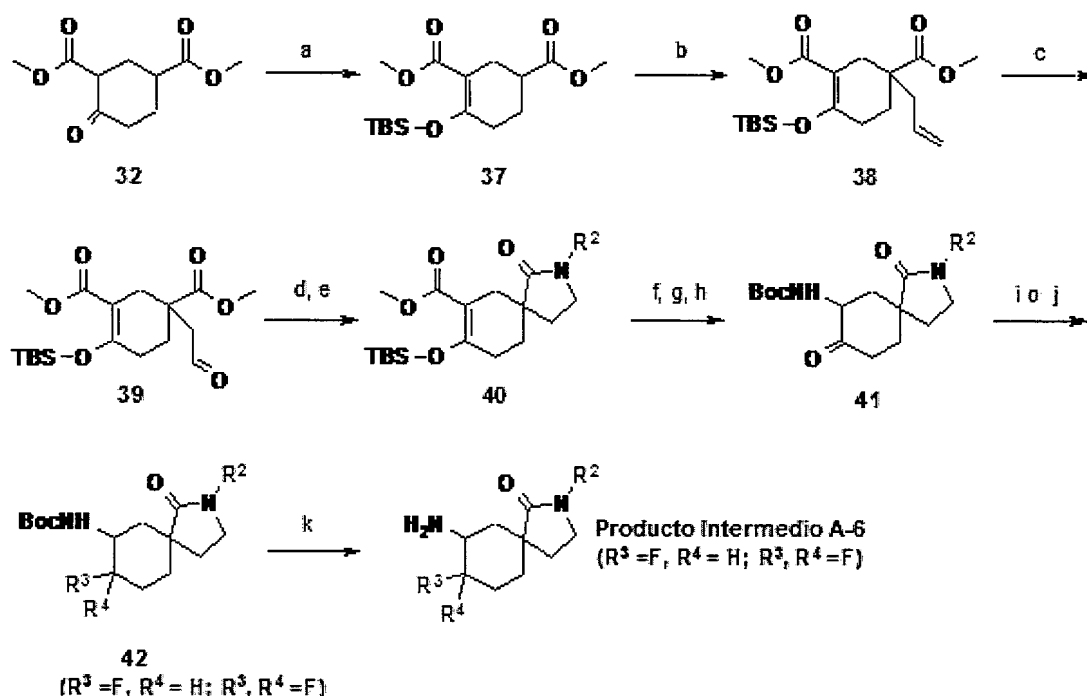


a) NaH, bromuro de alilo, THF; b) NaBH₄, THF; 2) DAST, DCM; c) DAST, DCM; d) O₃, DCM, ME₂S; e) R^2NH_2 , NaBH(OAc)₃, THF; f) i-PrMgCl, THF, 0 °C; g) LiOH, THF; h) DPPA, TEA, tolueno, rt a 90 °C; 2) 6M HCl/H₂O, luego se basificaron con Na₂CO₃.

Se puede preparar el producto intermedio **A-6** a través de procesos descritos en el **Esquema 8**. La reacción del compuesto **32** con TBSOTf al utilizar procedimientos habituales, tales como aquellos en el etapa a del **Esquema 8**, podría proporcionar el compuesto **37**. La alquilación de **37** con bromuro de alilo en presencia de una base (*ver, por ejemplo*, etapa b del **Esquema 8**) podría proporcionar el compuesto **38**. La oxidación del compuesto **38**, tal como ozonólisis (*ver, por ejemplo*, etapa c en el **Esquema 8**), podría proporcionar aldehído **39**. La aminación reductiva de **39** con R^2NH_2 , seguida por la ciclización (*ver, por ejemplo*, etapas d y e en el **Esquema 8**), podría proporcionar lactama **40**. En algunos casos (especialmente cuando R^2 es alquilo), se podría convertir el compuesto **39**

directamente a lactama **40** bajo condiciones de aminación reductiva sin la etapa e. La saponificación de **40**, seguida por la redistribución de Curtius y luego la desprotección de TBS usando los procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapas f, g y h del Esquema 8*), podría proporcionar el compuesto **41**. La reducción de **41** seguida por la fluorinación (*ver, por ejemplo, etapa i del Esquema 8*) podría proporcionar el compuesto **42** ($R^3 = F$, $R^4 = H$). La fluorinación del compuesto **41** al utilizar procedimientos habituales, (*ver, por ejemplo, etapa j del Esquema 8*) podría proporcionar el compuesto **42** difluorinado ($R^3, R^4 = F$). La eliminación del grupo Boc al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa k del Esquema 8*) podría proporcionar el producto intermedio **A-6**, donde R^2-R^4 son como se define aquí.

Esquema 8

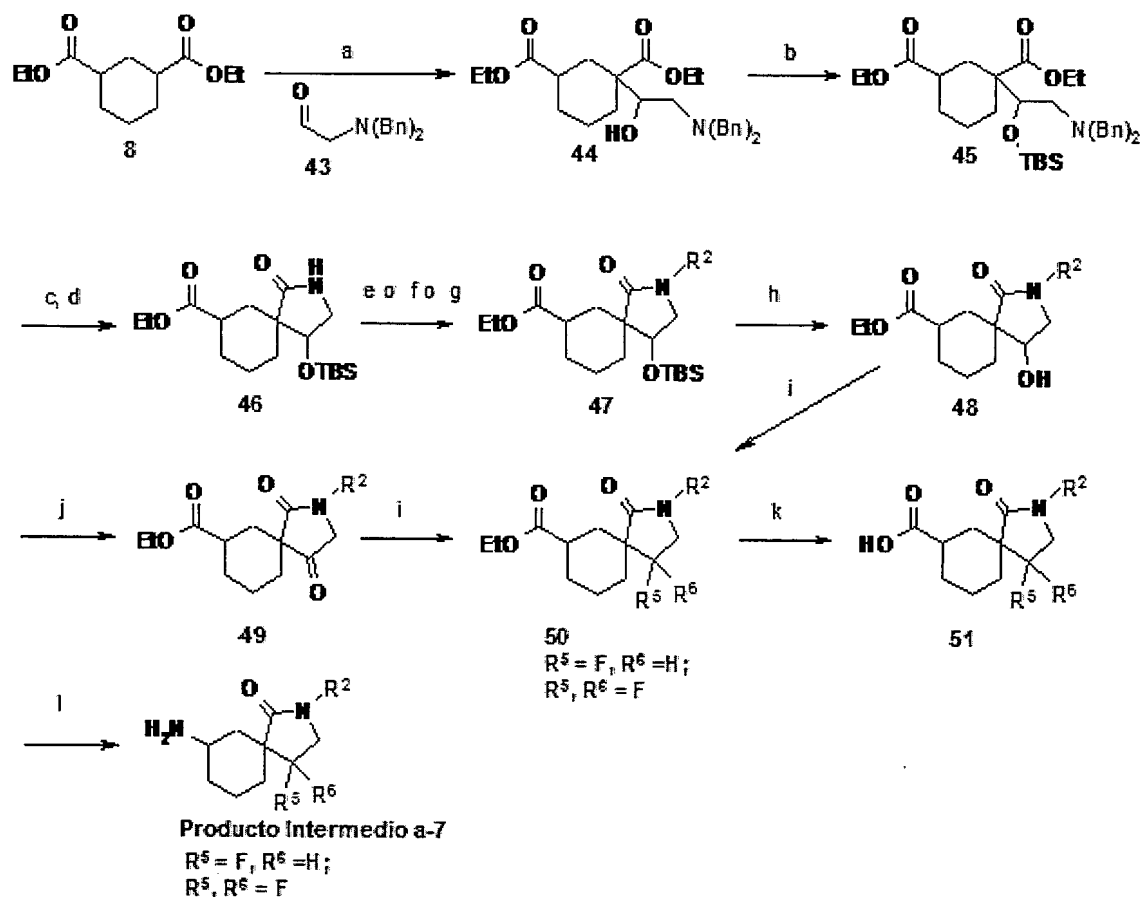


a) TEA, TBSOTf, DCM; b) NaH, bromuro de alilo, THF; c) O_3 , DCM, Me_2S ; d) R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, THF; e) NaH, MeOH; f) LiOH, THF; g) DPPA, TEA, tolueno, rt a 90 °C; 2) t-BuOH; h) TBAF, THF; i) 1) $NaBH_4$, THF; 2) DAST, DCM; j) DAST, DCM; k) 4M HCl/dioxano, DCM.

Se puede proporcionar el producto intermedio **A-7** a través de los procesos descritos en el **Esquema 9**. La reacción del compuesto **8** con dibencilamino-acetaldehído (compuesto **43**) disponible en el comercio en la presencia de una base, tal como LDA a -78 °C en THF, podría proporcionar el compuesto **44**. El grupo hidroxilo protector del compuesto **44** con TBS utilizando los procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa b del Esquema 9*) podría proporcionar el

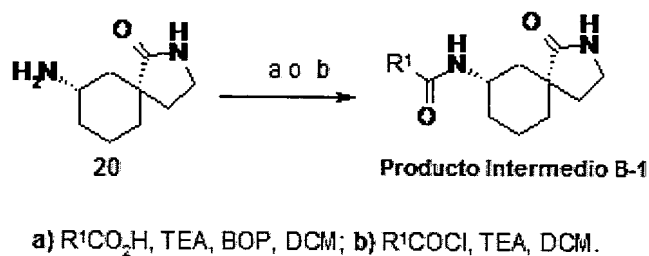
compuesto **45**. La eliminación de grupos dibencilo seguidos por la ciclización (*ver, por ejemplo, etapa c y d del Esquema 9*) podría proporcionar lactama **46**. La *N*-arilación del compuesto **46** con R^2X (R^2 es arilo o heteroarilo y X es como se definió previamente) utilizando acoplamiento cruzado asistido por cobre (*ver, por ejemplo, etapa e del Esquema 9*), o acoplamiento cruzado catalizado por paladio (*ver, por ejemplo, etapa f del Esquema 9*), o *N*-alquilación del compuesto **47** con R^2X (R^2 es alquilo y X es como se definió previamente) en la presencia de una base (*ver, por ejemplo, etapa g del Esquema 9*) podría proporcionar el compuesto **47**. La eliminación del grupo TBS del compuesto **47** al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa h en el Esquema 9*) podría proporcionar alcohol **48**, que podría oxidarse fácilmente a cetona **49** al utilizar procedimientos habituales, como el etapa j del **Esquema 9**. La fluorinación del compuesto **48** al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa i del Esquema 9*) podría proporcionar el compuesto **50** monofluorinado ($R^5 = F$, $R^6 = H$). La fluorinación de la cetona **49** al utilizar procedimientos habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar el compuesto **50** difluorinado ($R^5, R^6 = F$). La saponificación del compuesto **50** (*ver, por ejemplo, etapa k del Esquema 9*) proporciona ácido carboxílico **51**, que al momento de la redistribución de Curtius seguida por la hidrólisis de ácido al utilizar procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa k del Esquema 9*) se podría convertir al producto intermedio **A-7**, donde R^2 , R^5 y R^6 son como se definió aquí.

Esquema 9



Se puede elaborar el producto intermedio B-1 a través del proceso descrito en el Esquema 10. La amidación del compuesto 20 con $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ o R^1COCl utilizando procedimientos de amidación habituales (*ver, por ejemplo*, etapa a o b del Esquema 10) proporciona el producto intermedio B-1, donde R^1 es como se define aquí.

Esquema 10

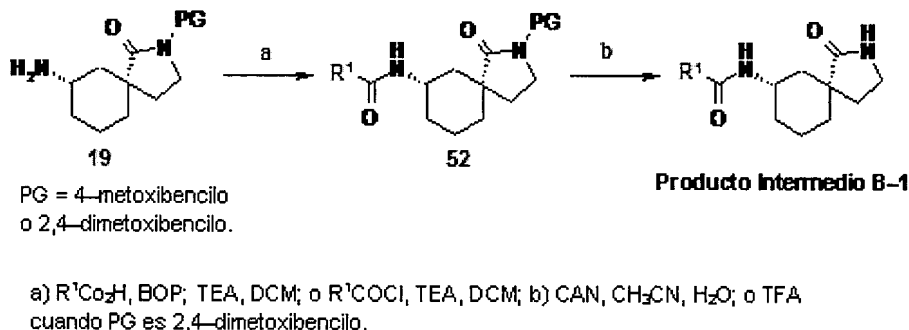


También se puede elaborar el producto intermedio B-1 a través de los procesos descritos en el Esquema 11. La amidación del compuesto 19 con $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$

o R^1COCl utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa a del Esquema 11*) proporciona el compuesto **52**. La eliminación del grupo protector 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo del compuesto **52** utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa b del Esquema 11*) proporciona el producto

5 intermedio **B-1**, donde R^1 es como se define aquí.

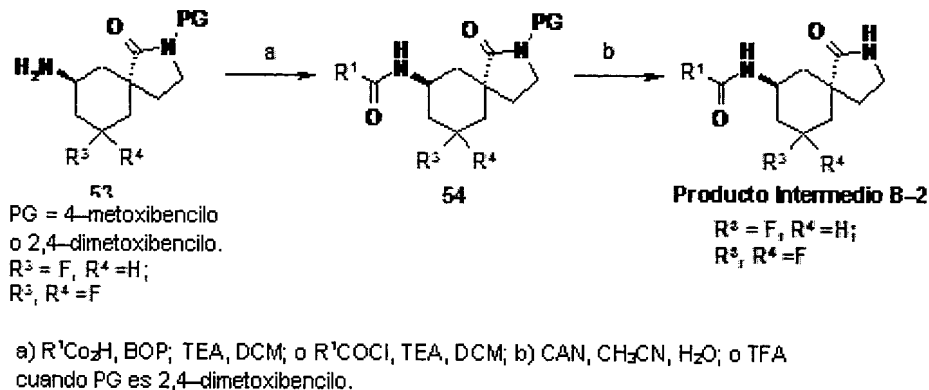
Esquema 11



En una forma similar al producto intermedio **B-1**, se puede preparar el producto intermedio **B-2** a partir del compuesto **53** (el producto intermedio **A-3** donde R^2 es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) a través de los procesos

10 descritos en el **Esquema 12**, donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define aquí.

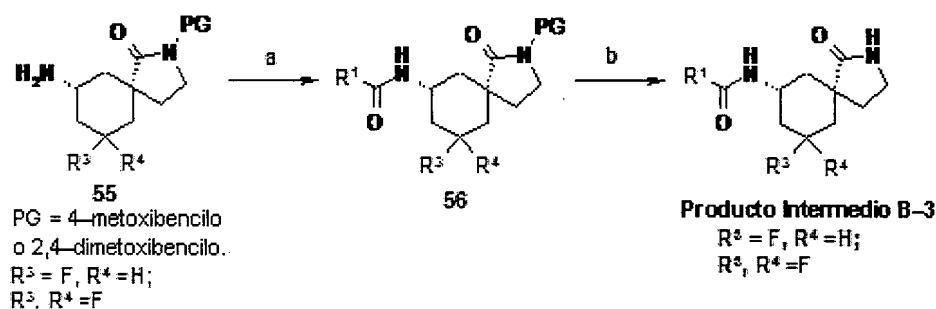
Esquema 12



En una forma similar al producto intermedio **B-1**, se puede preparar el producto intermedio **B-3** a partir del compuesto **55** (el producto intermedio **A-4** donde R^2 es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) a través de los procesos

15 descritos en el **Esquema 13**, donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define aquí.

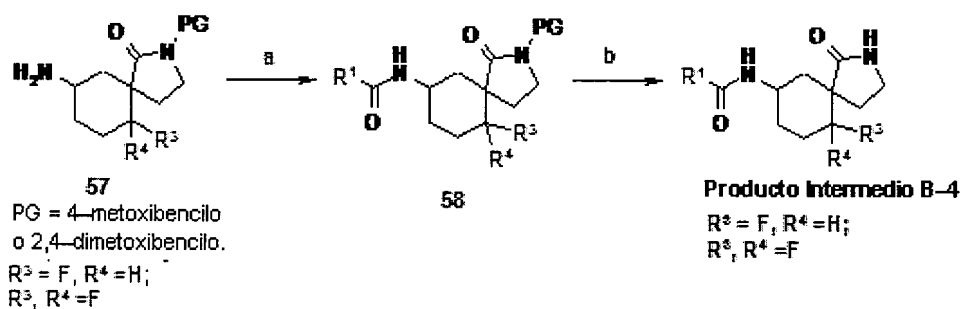
Esquema 13



a) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; o R^1COCl , DCM; b) CAN, CH_3CN , H_2O ; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

En una forma similar al producto intermedio B-1, se puede preparar el producto intermedio B-4 a partir del compuesto 57 (el producto intermedio A-5 donde R^2 es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) a través de los procesos descritos en el Esquema 14, donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define aquí.

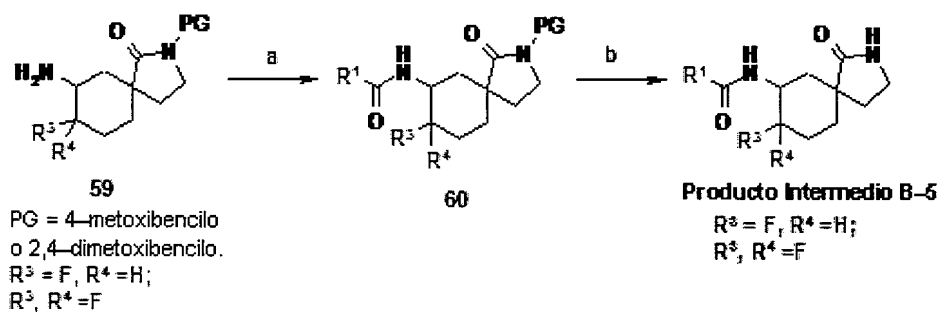
Esquema 14



a) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; o R^1COCl , TEA, DCM; b) CAN, CH_3CN , H_2O ; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

En una forma similar al producto intermedio B-1, se puede preparar el producto intermedio B-5 a partir del compuesto 59 (el producto intermedio A-6 donde R^2 es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) a través de los procesos descritos en el Esquema 15, donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define aquí.

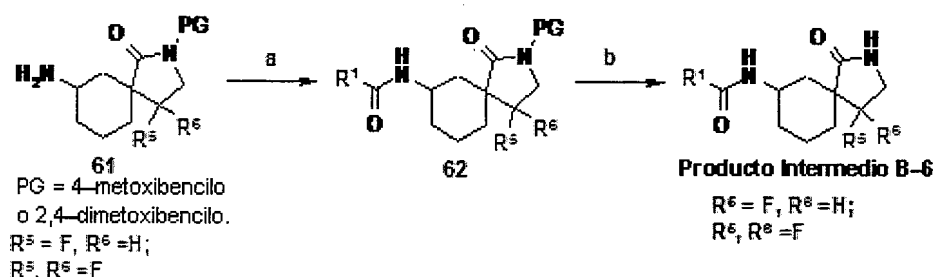
Esquema 15



a) R^1Co_2H , BOP; TEA, DCM; o R^1COCl , TEA, DCM; b) CAN, CH_3CN , H_2O ; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

En una forma similar al producto intermedio B-1, se puede preparar el producto intermedio B-6 a partir del compuesto 61 (el producto intermedio A-7 donde R^2 es 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo) a través de los procesos descritos en el Esquema 16, donde R^1 , R^5 y R^6 son como se define aquí.

Esquema 16

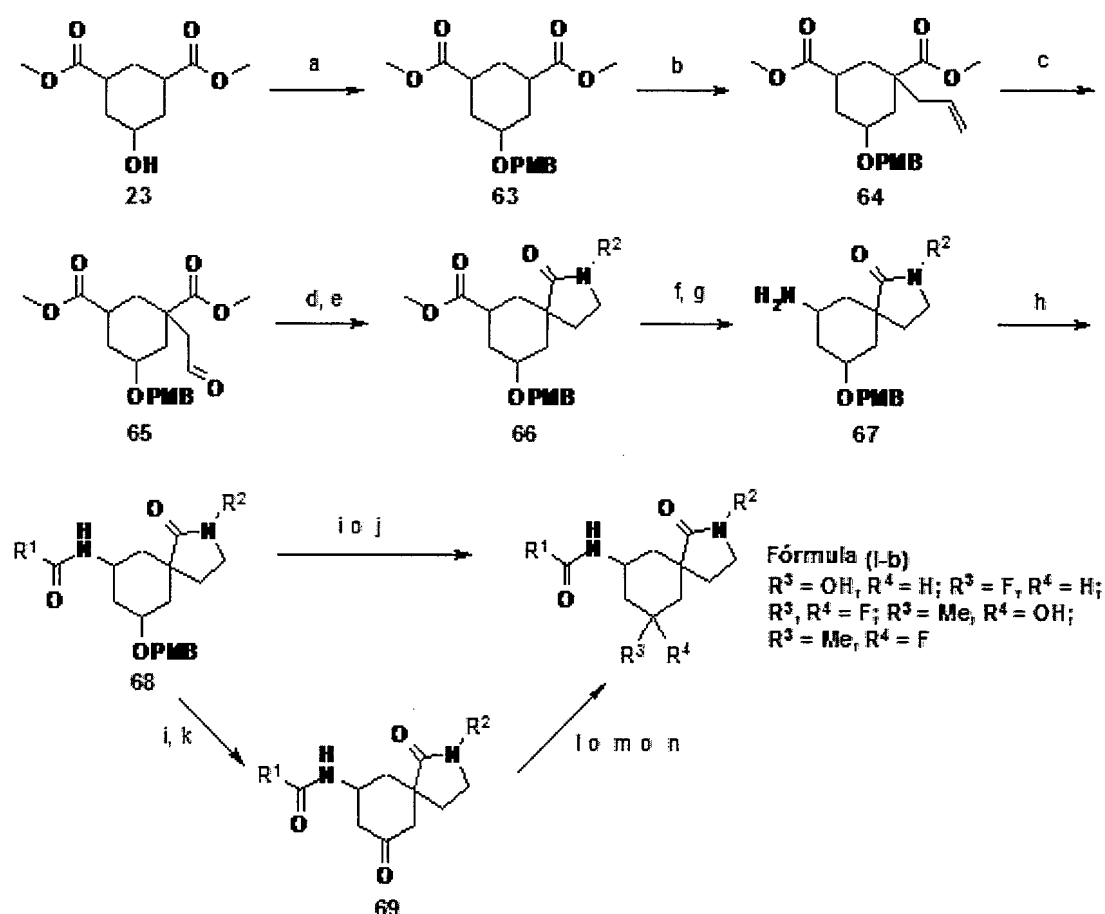


a) R^1Co_2H , BOP; TEA, DCM; o R^1COCl , TEA, DCM; b) CAN, CH_3CN , H_2O ; o TFA cuando PG es 2,4-dimetoxibencilo.

Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-b) a través de los procesos descritos en el Esquema 17. La protección del grupo hidroxilo del compuesto 23 con PMB utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa a del Esquema 17*) podría proporcionar el compuesto 63. La alquilación del compuesto 63 con bromuro de alilo en la presencia de una base (*ver, por ejemplo, etapa b del Esquema 17*) podría proporcionar el compuesto 64. La oxidación del compuesto 64, tal como oxonólisis (*ver etapa c en el Esquema 17*), podría proporcionar el aldehído 65. La aminación reductiva del aldehído 65 con R^2NH_2 utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo, etapa d del Esquema 17*), seguido por la ciclización bajo condiciones básicas (*ver, por ejemplo, etapa e del Esquema 17*), podría proporcionar lactama 66. En algunos casos (*por ejemplo, cuando R^2 es alquilo*), se podría formar la lactama 66 bajo condiciones de aminación reductiva. La saponificación, seguida por la redistribución de Curtius y la hidrólisis de ácido

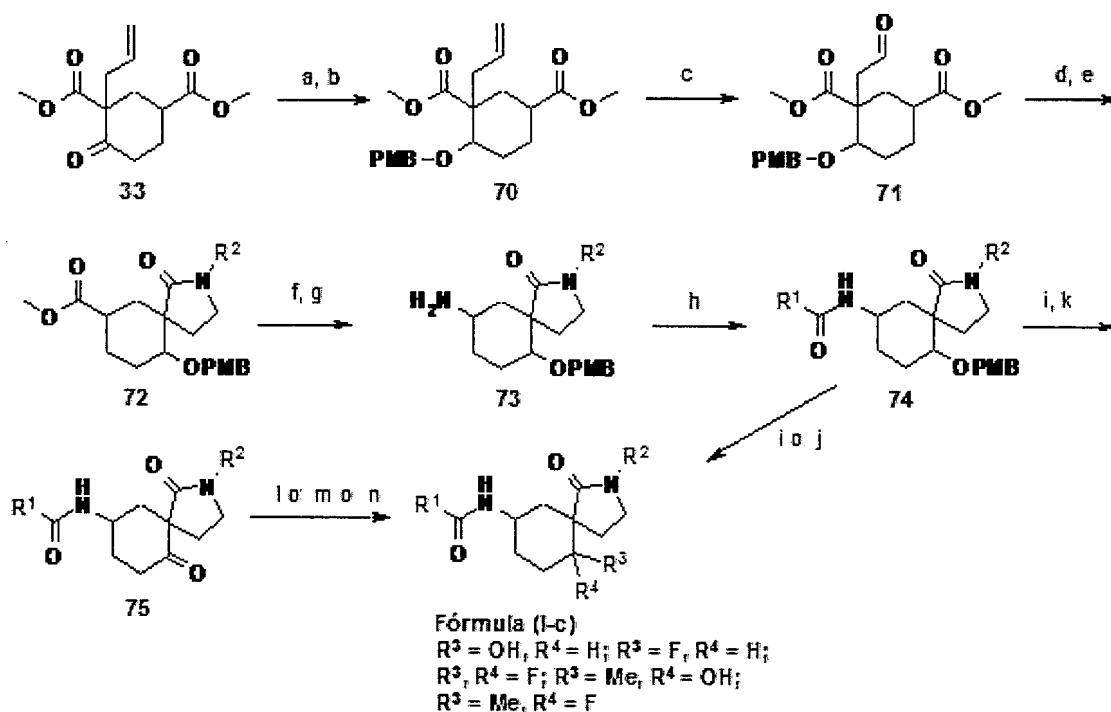
utilizando condiciones habituales (*ver, por ejemplo*, etapas f y g del **Esquema 17**) podrían proporcionar la amina **67**, se que podría convertir a la amida **68** mediante la reacción con R^1CO_2H o R^1COCl en condiciones habituales, tal como la etapa h del **Esquema 17**. La eliminación del grupo PMB del compuesto **68** utilizando
5 procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa i del **Esquema 17**) podría proporcionar un alcohol, como un compuesto de la fórmula (I-b) donde R^3 es OH y R^4 es H. La fluorinación de este alcohol utilizando procedimientos habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar el compuesto de la fórmula (I-b) donde R^3 es F y R^4 es H. La oxidación de este alcohol utilizando los procedimientos habituales (*ver,*
10 *por ejemplo*, etapa k del **Esquema 17**) podría proporcionar cetona **69**. La fluorinación de **69** bajo condiciones habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-b) donde R^3 y R^4 son F. La reacción de Grignard de **69** con MeMgBr utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa m del **Esquema 17**) podría proporcionar un alcohol terciario, como un compuesto de la
15 fórmula (I-b) donde R^3 es Me y R^4 es OH. La fluorinación de este alcohol utilizando las condiciones habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-b) donde R^3 es Me y R^4 es F. En cada caso un compuesto de la fórmula (I-b), R^1 y R^2 son como se define aquí.

Esquema 17



- En una forma similar a un compuesto de la fórmula (I-b), se podría preparar un compuesto de la fórmula (I-c) a través de los procesos descritos en el Esquema 18 a partir del compuesto 33. En el compuesto de la fórmula (I-c), $\text{R}^1 - \text{R}^4$ son como se define aquí.

Esquema 18

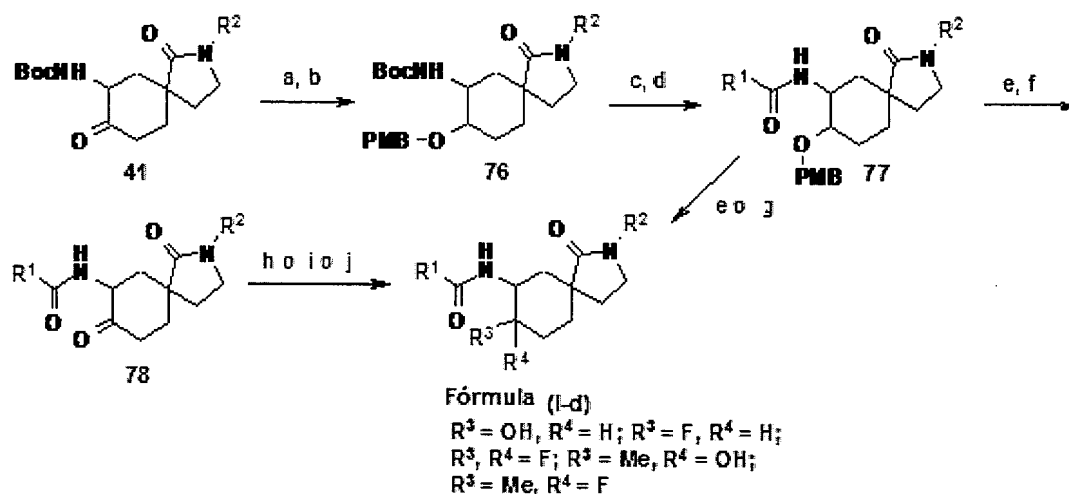


Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-d) a través de los procesos descritos en el **Esquema 19**. La reducción del grupo carbonilo del compuesto **41**, seguida por al agregar el grupo protector PMB utilizando procedimientos habituales (ver, por ejemplo, etapas a y b del **Esquema 19**), podría proporcionar el compuesto **76**. La eliminación del grupo Boc seguida por la amidación bajo condiciones habituales (ver, por ejemplo, etapas c y d del **Esquema 19**) podría proporcionar el compuesto **77**. La eliminación de PMB utilizando procedimientos habituales (ver, por ejemplo, etapa e del **Esquema 19**) podría proporcionar un alcohol, como un compuesto de la fórmula (I-d) donde R³ es OH y R⁴ es H. La fluorinación de este alcohol utilizando condiciones habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-d) donde R³ es F y R⁴ es H. La oxidación de este compuesto utilizando condiciones habituales (ver, por ejemplo, etapa f del **Esquema 19**) podría proporcionar cetona **78**. La fluorinación de esta cetona bajo condiciones habituales (ver, por ejemplo, etapa h del **Esquema 19**) podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-d) donde ambos R³ y R⁴ son F. La reacción de Gringard del compuesto **78** con MeMgBr bajo condiciones habituales (ver, por ejemplo, etapa i

del **Esquema 19**) podría proporcionar un alcohol terciario, tal como un compuesto de la fórmula (I-d) donde R^3 es Me y R^4 es OH. La fluorinación de este alcohol terciario utilizando los procedimientos habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-d) donde R^3 es Me y R^4 es F. En cada caso un

5 compuesto de la fórmula (I-d), R^1 y R^2 son como se define aquí.

Esquema 19



a) $NaBH_4$, THF; b) 4-metoxibencilo-2,2,2-tricloroacetimidato, $BF_3 \cdot Et_2O$, THF, 0 °C; c) 4M HCl/dioxano, DCM; d) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; o R^1COCl , TEA, DCM; e) H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; f) $PySO_3$, DMSO; g) 1) H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; 2) DAST, DCM; h) DAST, DCM; i) MeMgBr, THF, 0 °C; j) 1) MeMgBr, THF, 0 °C; 2) DAST, DCM.

Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-e) a través de los procesos descritos en el **Esquema 20**. La reducción del grupo carbonilo del compuesto 49,

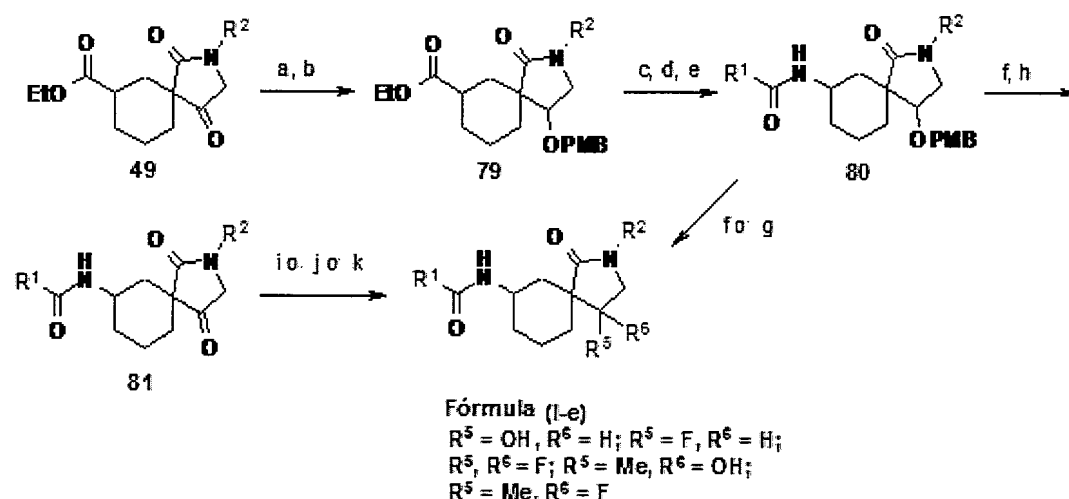
10 seguida al agregar el grupo protector PMB utilizando los procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapas a y b del **Esquema 20**), podría proporcionar el compuesto 79. La saponificación del compuesto 79 seguida por la resdisposición de Curtius y luego la amidación bajo condiciones habituales (*ver, por ejemplo*, etapas c, d y e del **Esquema 20**) podría proporcionar el compuesto 80. La eliminación de PMB

15 utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa f del **Esquema 20**) podría proporcionar un alcohol, como un compuesto de la fórmula (I-e) donde R^5 es OH y R^6 es H. La fluorinación de este alcohol utilizando condiciones habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-e) donde R^5 es F y R^6 es H. La oxidación de este compuesto utilizando condiciones habituales (*ver, por*

20 *ejemplo*, etapa h del **Esquema 20**) podría proporcionar cetona 81. La fluorinación de esta cetona en condiciones habituales (*ver, por ejemplo*, etapa i del **Esquema 20**) podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-e) donde ambos R^5 y R^6 son F. La

reacción de Gringard del compuesto **81** con MeMgBr bajo condiciones habituales (ver, por ejemplo, etapa j del **Esquema 20**) podría proporcionar un alcohol terciario, tal como un compuesto de la fórmula (I-e) donde R⁵ es Me y R⁶ es OH. La fluorinación de este alcohol terciario utilizando los procedimientos habituales, tales como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-e) donde R⁵ es Me y R⁶ es F. En cada caso del compuesto de la fórmula (I-e), R¹ y R² son como se define aquí.

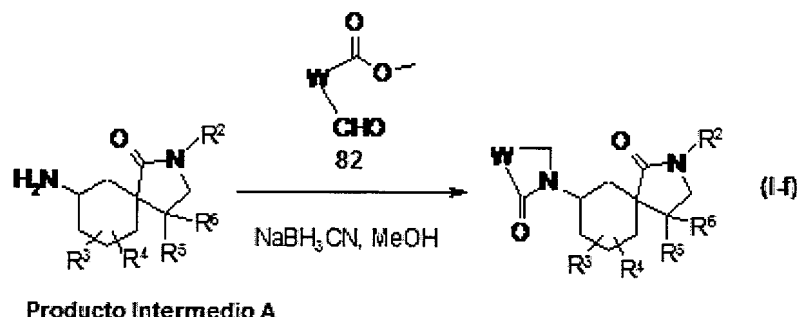
Esquema 20



a) NaBH₄, THF; b) 4-metoxibencilo-2,2,2-tricloroacetimidato, BF₃·Et₂O; THF, 0 °C; c) LiOH, THF; d) 1) DPPA, TEA, tolueno, rt a 90 °C; 2) 6M HCl/H₂O, luego se basificaron con Na₂CO₃; e) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; o R¹COCl, TEA, DCM; f) H₂, Pd/C, EtOH, EtOAc; g) 1) H₂, Pd/C, EtOH, EtOAc; 2) DAST, DCM; h) PySO₃, DMSO; i) DAST, DCM; j) MeMgBr, THF, 0 °C; k) 1) MeMgBr, THF, 0 °C; 2) DAST, DCM.

Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-f) a través de los procesos descritos en el **Esquema 21**. La reacción del producto intermedio **A** con el compuesto **82** (W es un arilo o heteroarilo, y -CO₂Me y -CHO están sobre dos carbonos adyacentes de W) bajo condiciones de aminación reductivas, tales como NaBH₃CN en MeOH, podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-f), donde R²-R⁶ son como se define aquí.

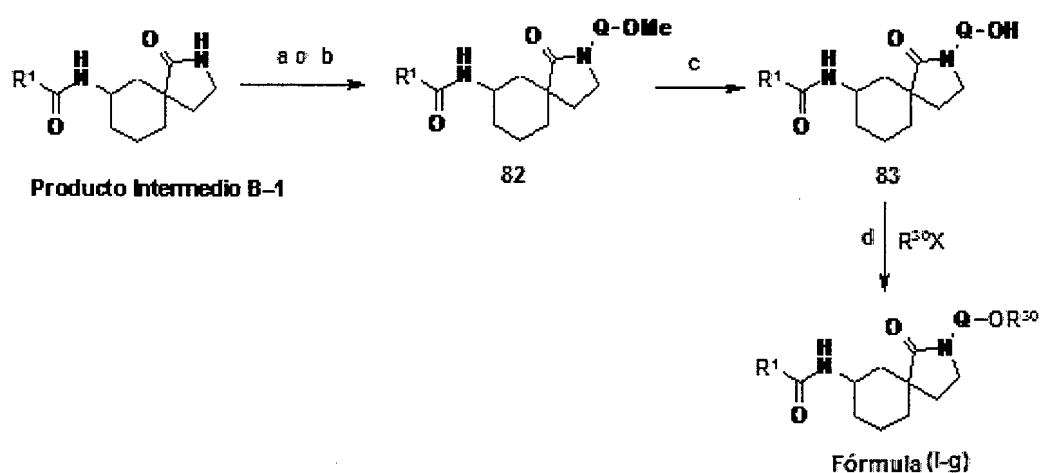
Esquema 21



Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-g) mediante procesos descritos en el **Esquema 22**.

La N-arilación del producto intermedio **B-1** con X-Q-OMe (Q es un arilo o heteroarilo, X es como se definió previamente) utilizando un acoplamiento cruzado asistido por cobre *ver* etapa a en el **Esquema 22**) o acoplamiento cruzado catalizado por paladio (*ver* etapa b en el **Esquema 22**) podría proporcionar el compuesto **82**. La desmetilación utilizando condiciones habituales, como BBr₃ en DCM, podría proporcionar el compuesto **83**. La O-Alquilación del compuesto **83** con R³⁰X en la presencia de una base, tal como Cs₂CO₃ en DMF, a una temperatura elevada podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-g), donde R¹, R³⁰ y Q son como se definió aquí.

Esquema 22

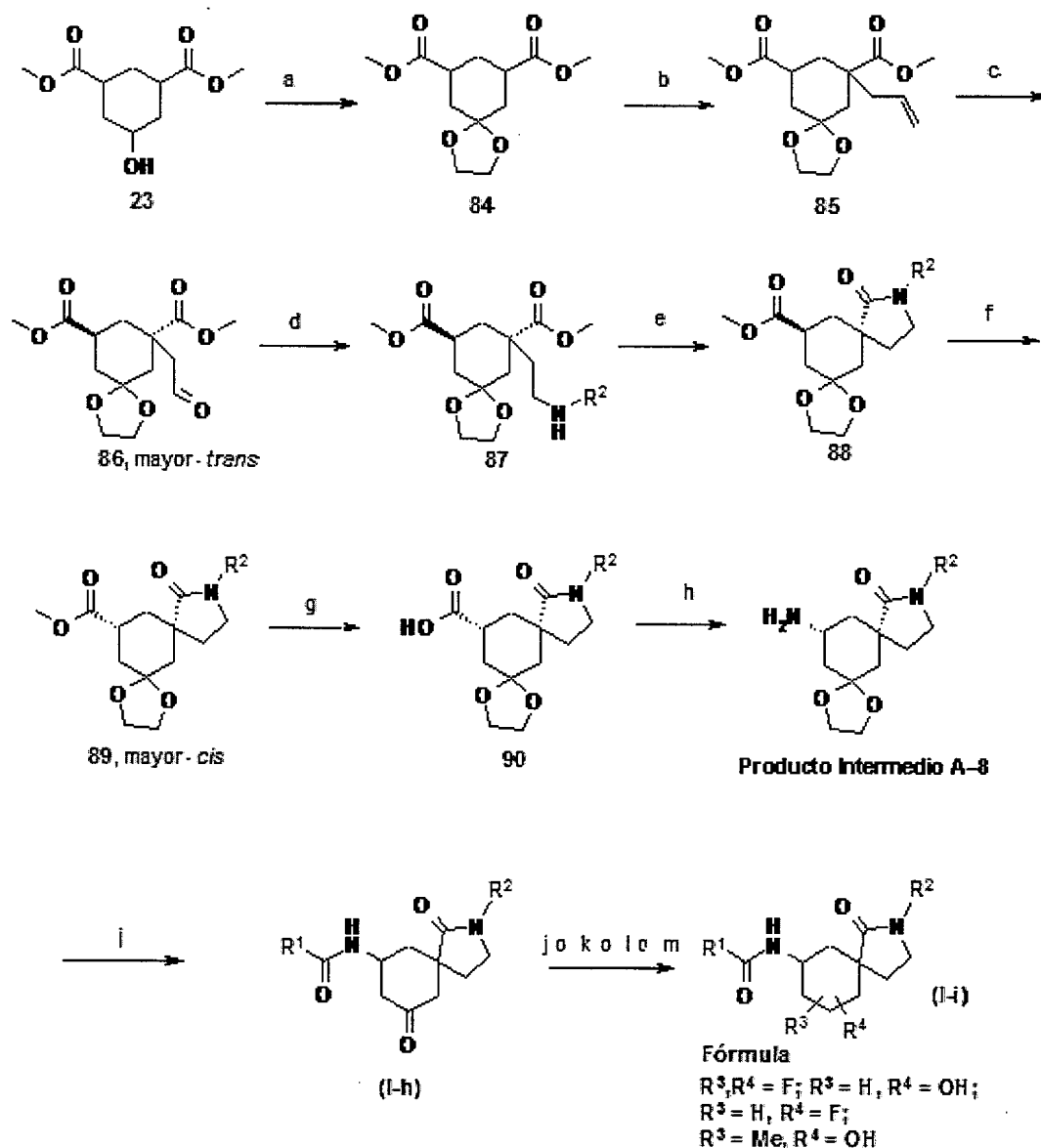


a) CuI, X-Q-OMe, NHMeCH₂CH₂NHMe, K₂CO₃, dioxano, microondas, 160 °C; b) X-Q-OMe, aducto de cloroformo de tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0), BINAP, Cs₂CO₃, tolueno, 80 °C; c) BBr₃, DCM; d) R³⁰X, Cs₂CO₃, DMF, calor.

Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-i) a través de los procesos descritos en el **Esquema 23**. La oxidación del alcohol **23** a su cetona correspondiente, seguida por la protección de la cetona al utilizar condiciones habituales proporciona el compuesto **84** (*ver, por ejemplo*, etapa a del **Esquema 23**). La alquilación del compuesto **84** con bromuro de alilo en la presencia de una base (*ver, por ejemplo*, etapa b del **Esquema 23**) podría proporcionar el compuesto **85**. La oxidación del compuesto **85**, tal como oxonólisis (*ver* etapa c en el **Esquema 23**), podría proporcionar aldehído **86**. La aminación reductiva del aldehído **86** con R²NH₂

utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa d del **Esquema 23**), seguido por la ciclización bajo condiciones básicas (*ver, por ejemplo*, etapa e del **Esquema 23**), podría proporcionar la lactama **88**. En algunos casos (especialmente cuando R^2 es alilo), se podría formar la lactama **88** bajo condiciones de aminación reductivas. La *trans* lactama **88** se puede epimerizar a la *cis* lactama **89** bajo condiciones básicas (*ver, por ejemplo*, etapa f del **Esquema 23**). La saponificación, seguida por la redistribución de Curtius y la hidrogenación utilizando condiciones habituales (*ver, por ejemplo*, etapas g y h del **Esquema 23**) podría proporcionar la amina **producto intermedio A-8**, que se podría convertir a la amida **I-h** mediante la reacción con R^1CO_2H o R^1COCl , seguida por la eliminación del grupo protector de cetona bajo condiciones habituales, como el etapa i del **Esquema 23**. La fluorinación de la amida **I-h** bajo condiciones habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar el compuesto de la fórmula (**I-i**) donde R^3 y R^4 son F. La reducción de la cetona de la amida **I-h** utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa k del **Esquema 23**) podría proporcionar un alcohol, como un compuesto de la fórmula (**I-i**) donde R^3 es OH y R^4 es H. La fluorinación de este alcohol utilizando procedimientos habituales, como DAST en DCM, podría proporcionar un compuesto de la fórmula (**I-i**) donde R^3 es F y R^4 es H. La reacción de Grignard de la amida **I-h** con MeMgBr utilizando procedimientos habituales (*ver, por ejemplo*, etapa l del **Esquema 23**) podría proporcionar un alcohol terciario, como un compuesto de la fórmula (**I-i**) donde R^3 es Me y R^4 es OH. En cada caso del compuesto de la fórmula (**I-h** y **I-i**), R^1 y R^2 son como se define aquí.

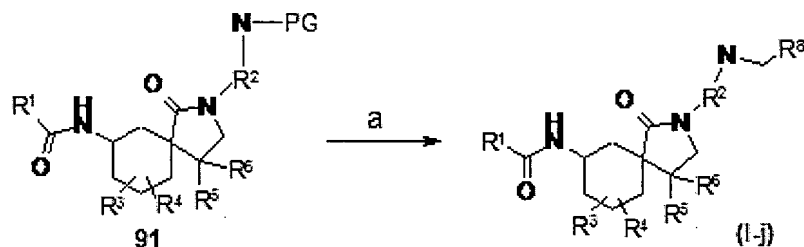
Esquema 23



a) 1) $Py, SO_3, DMSO$; 2) $HOCH_2CH_2OH, pTSA$, tolueno, reflujo; b) $i-Pr_2NH, BuLi, DMPU, THF$, bromuro de alilo, $-78^\circ C$ a rt; c) O_3, DCM, Me_2S ; d) $R^2NH_2, NaBH(OAc)_3, THF$; e) $i-PrMgCl, THF, 0^\circ C$; f) $NaH, EtOH, 0^\circ C$ a reflujo o NaH, THF, rt ; g) $LiOH, THF$; h) 1) $DPPA, TEA$, tolueno, rt a $90^\circ C$; 2) $BnOH$; 3) $Pd/C, H_2, MeOH$; i) 1) R^1COCl, TEA, DCM , o $R^1CO_2H, PyBOP, TEA, DCM$; 2) THF, HCl, H_2O ; j) $DAST, DCM$; k) $NaBH_4$ o $Red-Al, THF$; l) 1) $NaBH_4$ o $Red-Al, THF$; 2) $DAST$; m) $RMgBr, THF$.

Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I-j) a través de los procesos descritos en el Esquema 24. La eliminación del grupo protector Boc del compuesto 91 utilizando procedimientos habituales (ver, por ejemplo, etapa a en el Esquema 24), seguida por la aminación reductiva con aldehído $RCHO$ (R^8 : alquilo, alquilo cíclico, o H), y $NaBH(OAc)_3$ en CH_2Cl_2 , podría proporcionar un compuesto de la fórmula (I-j), donde R^1-R^6 son como se define aquí.

Esquema 24



a) 1) 4M HCl/ dioxano cuando PG es Boc; 2) $R^8\text{CHO}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 .

SECCIÓN EXPERIMENTAL

1. Métodos Generales

A menos que se establezca lo contrario, los procedimientos experimentales se llevan a cabo en las siguientes condiciones. Todas las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 18 °C a aproximadamente 25 °C) bajo una atmósfera de nitrógeno. La evaporación del disolvente se realiza utilizando un evaporador rotativo bajo presión reducida o en un sistema de evaporación de disolvente de alto rendimiento HT-4X (Genevac Inc., Valley Cottage, NY, USA). El horno de microondas que se utiliza es un Biotage Initiator™ synthesizer (Charlottesville, VA, Estados Unidos). El curso de la reacción continua con la cromatografía de capa fina (TLC) o cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), y los tiempos de ilustración se proporcionan solamente a modo ilustrativo. La cromatografía en gel de sílice se lleva a cabo en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE, USA) con un cartucho de gel de sílice pre-envasado o se realiza con gel de sílice Merck 60 (tamaño 230-400). La estructura y pureza de los productos finales se garantiza mediante por lo menos uno de los siguientes métodos de análisis: resonancia magnética nuclear (RMN) y LC-MS. Los espectros de la RMN se registran en un espectrómetro Bruker Avance™ 300 (Bruker BioSpin Corp., Billerica, MA, Estados Unidos) o un Varian UNITY INOVA® 400 (Varian, Inc., Palo Alto, CA, USA) mediante la utilización del disolvente indicado. El desplazamiento químico (δ) se da en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertz (Hz), y las abreviaturas convencionales que se utilizan para la forma de señal son: s = singulete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; br = amplio; etc. A menos que se establezca lo contrario, los espectros de masa se obtienen

mediante la ionización por electrospray (ESMS) a través de un sistema Micromass® Platform II o un sistema Quattro micro™ (ambos de Waters Corp., Milford, MA, USA) y se informa (M+H)⁺.

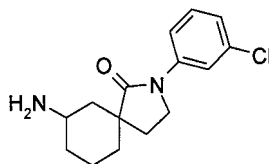
Métodos Generales de LC-MS:

- 5 Método A: Fase Móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y 0,2% de formiato de amonio; B) acetonitrilo. Gradiente: 20–85% B de 0 a 1,7 min, 85% B de 1,7 a 1,84 min, 85–100% B de 1,84 a 1,85 min, 100% B de 1,85–1,99 min, 100–20% B de 1,99 a 2 min. Velocidad de Flujo: 5,0 mL/min. Columna: Inertsil® ODS–3, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 µm.
- 10 Método B: Fase Móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y 0,2% de formiato de amonio; B) acetonitrilo. Gradiente: 30–90% B de 0 a 1,7 min, 90% B de 1,7 a 1,84 min, 90–100% B de 1,84 a 1,85 min, 100% B de 1,85–1,99 min, 100–20% B de 1,99 a 2 min. Velocidad de Flujo: 5,0 mL/min. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 µm.
- 15 Método C: Fase Móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y 0,2% de formiato de amonio; B) acetonitrilo. Gradiente: 10–85% B de 0 a 1,7 min, 85% B de 1,7 a 1,84 min, 85–100% B de 1,84 a 1,85 min, 100% B de 1,85–1,99 min, 100–20% B de 1,99 a 2 min. Velocidad de Flujo: 5,0 mL/min. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 µm.
- 20 Método D: Fase Móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y 0,2% de ácido acético; B) acetonitrilo. Gradiente: 0–30% B de 0 a 1,3 minutos, 30–85% B de 1,3 a 1,7 min, 85%B de 1,7–1,84 min, 85–100% B de 1,84 a 1,85 min, 100%B de 1,85 a 1,99 min, y 100–20% B de 1,99 a 2,00 min. Velocidad de Flujo: 5,0 mL/min. Columna: Inertsil® ODS–3, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 µm.
- 25 Método E: Fase Móvil: A) agua/acetonitrilo (99/1) y 0,2% de formiato de amonio; B) acetonitrilo. Gradiente: 0–30% B desde 0 a 1,3 minutos, 30–85% B de 1,3 a 1,7 min, 85%B de 1,7–1,84 min, 85–100% B de 1,84 a 1,85 min, 100%B de 1,85 a 1,99 min, y 100–20% B de 1,99 a 2,00 min. Velocidad de Flujo: 5,0 mL/min. Columna: Inertsil® ODS–3, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 µm.

2. Preparación de Productos Intermedios de la Invención

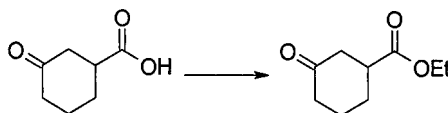
A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida y reactivos se obtienen de proveedores comerciales, tal como Sigma–Aldrich (St. Louis, MO, USA) y sus sucursales, y se utilizan sin purificación adicional.

5 **Producto Intermedio 1: 7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**



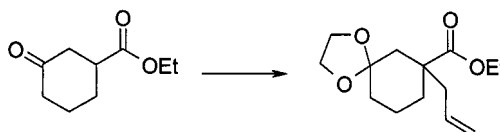
El Producto intermedio 1 se prepara a través del proceso del **Esquema 3**, *supra*, de la siguiente manera:

10 **Etapla 1: Éster etílico del ácido 3-oxo-ciclohexancarboxílico**



A un matraz de fondo redondo se agrega ácido 3-oxo-1-ciclohexancarboxílico (3,85 g, 27,1 mmol), etanol (7.91 mL), ácido p-toluensulfónico (0,097 g, 0,56 mmol) y tolueno (65,9 mL). La mezcla se somete a reflujo con una trampa Dean–star durante la noche. La mezcla de reacción se enfría y concentra bajo presión reducida para proporcionar 4,61 g (100%) del compuesto del título, éster etílico del ácido 3-oxo-ciclohexancarboxílico, como un aceite amarillo, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **Etapla 2: Éster etílico del ácido 7-Alil-1, 4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico**

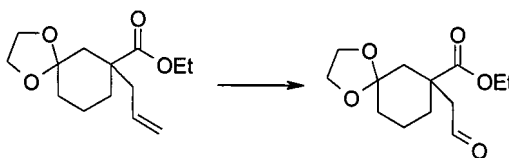


El residuo obtenido en la etapa 1 se disuelve en tolueno (100,0 mL). Se agrega 1,2-etandiol (3,02 mL, 54,2 mmol). La mezcla se somete a reflujo con una trampa Dean–star durante la noche. La mezcla se enfría, se diluye con acetato de etilo (60 mL), y se lava secuencialmente con NaHCO₃ (20 mL x 2) saturado, agua y

solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se seca bajo alto vacío durante la noche para proporcionar 4,50 g (78 %) de cetona protegida, éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]dican-7-carboxílico, como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,11(q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,90–3,97 (m, 4H), 2,58 (tt, $J = 15,7, 3,8$ Hz, 1H), 1,88–1,99 (m, 2H), 1,75–1,83 (m, 1H), 1,68–1,73 (m, 1H), 1,64 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 1,47–1,59 (m, 2H), 1,31–1,45 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Luego, a un matraz de fondo redondo se agrega *N,N*-diisopropilamina (3,97 mL, 28,4 mmol) y THF (22,1 mL). La mezcla se enfría a -20°C . Se agrega 1,6 M de *n*-butilitio en hexano (15,8 mL). La mezcla cruda se agita a 0°C durante 30 min y luego se enfría a -20°C , y se agrega en forma de gotas éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]dican-7-carboxílico (4,50 g, 21,0 mmol) de la etapa 1. La mezcla se agita a 0°C durante 30 min, y luego se enfría a -20°C , y se agrega bromuro de alilo (2,00 mL, 23,1 mmol). La mezcla se calienta hasta llegar a rt lentamente y se agita a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se neutraliza con hielo, se diluye con acetato de etilo (60 mL), y se lava secuencialmente con HCl acuoso 1N (5 mL), agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 4,30 g (81%) del compuesto del título, éster etílico del ácido 7-alil-1, 4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico, como un aceite amarillo. Se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,64–5,74 (m, 1H), 4,97–5,05 (m, 2H), 4,05–4,17 (m, 2H), 3,82–3,99 (m, 4H), 2,34–2,41 (m, 1H), 2,27 (dt, $J = 13,6, 2,1$ Hz, 1H), 2,08–2,16 (m, 2H), 1,76–1,88 (m, 1H), 1,60–1,72 (m, 2H), 1,46–1,54 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,08–1,16 (m, 1H).

Etapa 3: Éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico

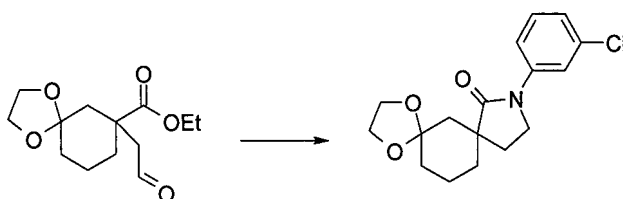


Se prepara el compuesto del título a través de dos métodos de oxidación.

Método 1: Oxidación con OsO₄ y NaIO₄: el éster etílico del ácido 7-alil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 2 (2,00 g, 7,86 mmol) se disuelve en THF (30,0 mL) y agua (12,0 mL). Se agrega tetraóxido de osmio (0,50 g, 1,97 mmol), seguido de la adición de peryodato de sodio (4,00 g, 18,7 mmol). La mezcla
 5 cruda se agita a ta durante 4 hrs y se neutraliza con tiosulfato de sodio acuoso saturado (100 mL). La mezcla de agita a ta durante 30 min y se diluye con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1,0 g (50%) del compuesto del título, éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-
 10 espiro[4.5]decan-7-carboxílico, como un aceite amarillo. Se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,71 (dd, *J* = 2,0, 1,5 Hz, 1H), 4,08–4,23 (m, 2H), 3,83–3,96 (m, 4H), 2,95 (dd, *J* = 17,0, 1,6 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,43–2,00 (m, 7H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Método 2: Ozonólisis: se disuelve el éster etílico del ácido 7-Alil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 2 (4,1 g, 16 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL). Se enfría la solución a -78 °C. El ozono generado con LG-7 (laboratorio CD, generador de ozono) se burbujea a través de la solución durante 1,5 hrs hasta que la solución toma un color azul claro. Luego se burbujea el oxígeno hasta que la solución
 20 se vuelve incolora. Se agrega sulfuro de dimetilo (11 mL, 150 mmol) a -78 °C. Se calienta la mezcla lentamente a ta y se agita durante la noche. La mezcla cruda se neutraliza con agua (30 mL), y se extrae la capa acuosa con CH₂Cl₂ (50 mL x2). La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 3,20 g (77%) del compuesto
 25 del título, éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico, como un aceite amarillo. Se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

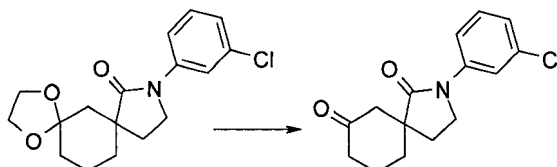
Etapas 4: 9-(3-Cloro-fenil)-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-8-ona



El residuo obtenido en la etapa 3 (3,20 g, 12,5 mmol) se disuelve en THF (20,0 mL), se agrega m-cloroanilina (1,58 mL, 15,0 mmol) y 1 gota de ácido acético. La mezcla cruda se agita a ta durante 30 min. Luego, se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (3,97 g, 18,7 mmol). La mezcla se agita a ta durante 24 hrs, luego se neutraliza con hielo y se diluye con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lava secuencialmente con NaOH 1N acuoso (10 mL), agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica con cromatografía en gel de sílice (se eluye primero con CH₂Cl₂, luego MeOH/CH₂Cl₂: 1/9) para proporcionar éster etílico del ácido 7-[2-(3-cloro-fenilamino)-etil]-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (2,42 g, 53%), como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62–6,65 (m, 1H), 6,51 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,38–6,42 (m, 1H), 4,09–4,17 (m, 2H), 3,96–4,02 (m, 1H), 3,83–3,94 (m, 3H), 3,71 (bs, 1H), 3,10–3,18 (m, 1H), 2,97–3,04 (m, 1H), 2,30 (dt, J = 13,6, 1,9 Hz, 1H), 2,14–2,22 (m, 1H), 1,99–2,07 (m, 1H), 1,81–1,92 (m, 1H), 1,52–1,75 (m, 4H), 1,49 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,17–1,28 (m, 4H). ESI-MS m/z: 368 (M+H)⁺.

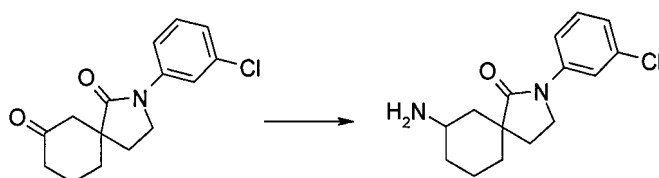
Este aceite (2,42g, 6,58 mmol) se disuelve en THF anhidro (37.0 mL). La solución se enfría a 0 °C, se agrega en forma de gotas 2M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (0,632 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hr, luego se neutraliza con hielo y se diluye con acetato de etilo (80 mL). La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre N₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 2,10 g (99%) del compuesto del título, 9-(3-cloro-fenil)-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-8-ona, como un sólido blanco, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 322 (M+H)⁺.

Etapa 5: 2-(3-Cloro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1,7-diona



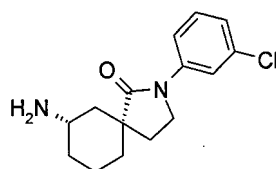
A un matraz de fondo redondo se agrega 9-(3-cloro-fenil)-1,4-dioxa-9-azadiespiro[4.1.4.3]tetradecan-8-ona de la etapa 4 (0,45 g, 0,84 mmol), THF (10,2 mL), y HCl 2N acuoso (7,0 mL). Luego de agitar a ta durante la noche, se diluye la muestra de reacción con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 0,38 g (97%) del compuesto del título, 2-(3-cloro-fenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1,7-dion, como un sólido blanco, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,3, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (ddd, *J* = 8,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 3,72–3,81 (m, 2H), 2,73 (dd, *J* = 13,9, 1,0 Hz, 1H), 2,35–2,50 (m, 2H), 2,29 (dt, *J* = 13,9, 1,7 Hz, 1H), 2,12–2,22 (m, 2H), 2,02–2,07 (m, 2H), 1,71–1,89 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 278 (M+H)⁺.

Etapla 6: 7-Amino-2-metil-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



A un matraz de fondo redondo se agrega 2-(3-cloro-fenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1,7-diona de la etapa 5 (0,38 g, 1,35 mmol), metanol (4,92 mL), y acetato de amonio (1,25 g, 16,2 mmol). La mezcla se agita a ta durante 1 hr. Luego se agrega cianoborohidruro de sodio (0,085 g, 1,35 mmol). Luego de agitar a ta durante 2 hrs, se neutraliza la mezcla de reacción con hielo y se diluye con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 0,35 g (94%) del compuesto del título, 7-amino-2-metil-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona, como un sólido blanco. El compuesto del título es una mezcla de dos diastereómeros (*trans/cis*: 5/2; con el método C de LC-MS, el primer pico con RT de 0,80 min se designa como *cis*, y el segundo pico con RT de 0,83 min se designa como *trans*.). ESI-MS *m/z*: 279 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 2: *cis*-7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Se elabora el Producto intermedio 2 a través del proceso del **Esquema 4**, *supra*, de la siguiente manera:

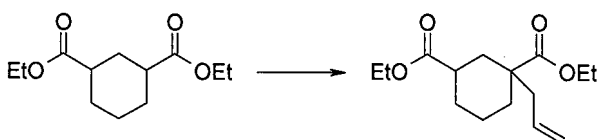
Etapa 1: Éster dietílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico

5



Se disuelve ácido 1,3-ciclohexancarboxílico (60,0 g, 348,4 mmol, mezcla de *cis* y *trans*) en etanol (600 mL). Se agrega ácido sulfúrico concentrado (10 mL) en forma de gotas a rt. La mezcla se somete a reflujo durante 5 horas y luego se enfría a ta. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluye con acetato de etilo (1500 mL). La capa orgánica se lava con NaHCO₃ frío acuoso saturado (400 mL) y solución salina (2 × 200 mL), se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 77,4 g (97%) del compuesto del título, éster dietílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico, como un aceite incoloro, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,01 – 4,22 (m, 4 H), 2,67 (m, 1 H), 2,31 (t, *J* = 11,71 Hz, 1 H), 1,30 – 2,25 (m, 8 H), 1,20 – 1,31 (m, 6 H).

Etapa 2: Éster dietílico del ácido 1-Alil-ciclohexan-1,3-dicarboxílico



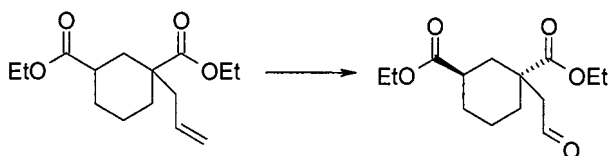
Se disuelve *N,N*-Diisopropilamina (31,8 mL, 227 mmol) en THF anhidro (260 mL), y luego se enfría a -78 °C. Se agrega BuLi en THF (1,6 M, 141,9 mL, 227 mmol). Se agita la mezcla a 0 °C durante 30 min, luego se enfría a -78 °C. Se agrega DMPU (97,7 mL, 810 mL) en forma de gotas, seguido por la adición de éster dietílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 1 (37,0 g, 162 mmol) en THF (60 mL). La mezcla se agita a -78 °C durante 1 hr, luego se agrega bromuro de alilo (15,4 mL, 178 mmol). La mezcla se calienta lentamente a ta. Después de agitación a

ta durante la noche, la mezcla de reacción se neutraliza con HCl acuoso 1N congelado, y se diluye con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lava con solución salina (2 × 200 mL), se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 43,5 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título, éster dietílico del ácido 1-alil-ciclohexan-1,3-dicarboxílico, como un aceite naranja.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,66–5,77 (m, 1H), 5,00–5,06 (m, 2H), 4,08–4,19 (m, 4H), 2,50 – 1,31 (m, 11H), 1,30 (m, 6H).

Etapas 3: éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico

10

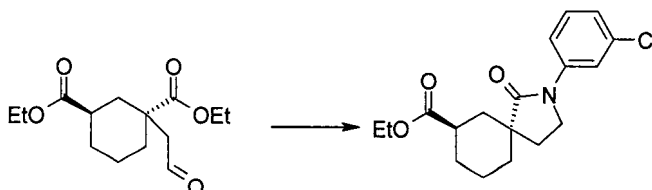


Se disuelve éster dietílico del ácido 1-Alil-ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 2 (38,0 g, 140 mmol) en CH₂Cl₂ (500 mL) y MeOH (50 mL), y luego se enfría a –78 °C. Se burbujea ozono a través de la solución durante 6 h, luego se burbujea nitrógeno durante 20 min. Se agrega dimetilsulfuro (104 mL, 1,4 mol) a –78 °C en forma de gotas. La mezcla se calienta hasta alcanzar ta y se agita a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 85:15 a 80:20) para proporcionar 12,4 g (32%) del compuesto del título, éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico, como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,78 (dd, *J* = 2,40 y 1,60 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,20 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,20 Hz, 2H), 2,70 – 2,48 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60 – 1,22 (m, 10H). ESI-MS *m/z*: 271 (M+H)⁺.

Etapas 4: éster etílico del ácido *trans*-2-(3-Cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico

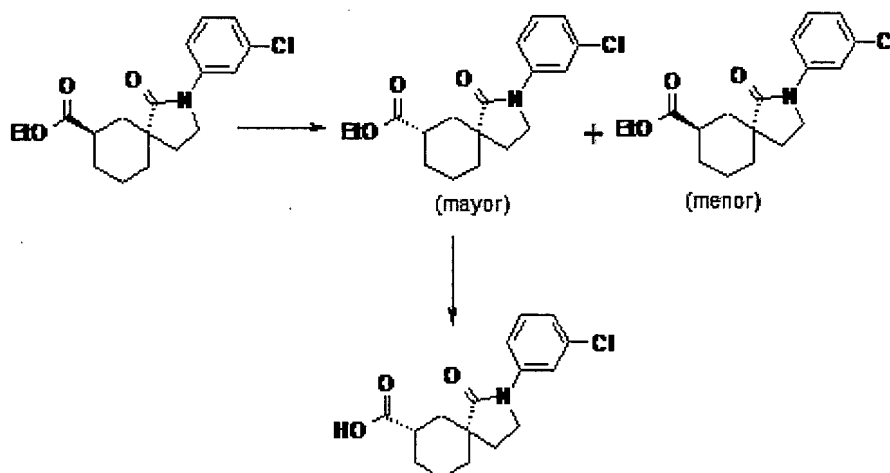
25



A un matraz de fondo redondo se agrega éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil-ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 3 (9,63 g, 35,6 mmol), 1,2-dicloroetano (109 mL), *m*-cloroanilina (4,15 mL, 39,2 mmol) y ácido acético (0,05 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante 30 min. Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (9,00 g, 42,5 mmol). Luego de agitar a ta durante 1 semana, se neutraliza la reacción con hielo, y se diluye con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar éster dietílico del ácido *trans*-1-[2-(3-cloro-fenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (3,20 g, 23%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,40 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 4,08–4,19 (m, 4H), 3,74 (bs, 1H), 3,07–3,15 (m, 2H), 2,42–2,51 (m, 2H), 2,20–2,28 (m, 1H), 1,70–2,01 (m, 4H), 1,13–1,35 (m, 10 H). ESI-MS *m/z*: 383 (M+H)⁺.

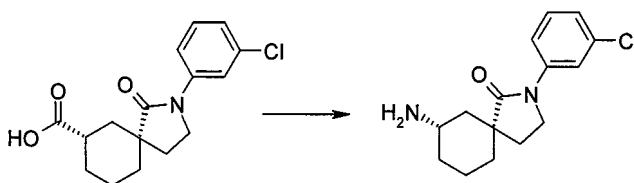
Este producto intermedio se disuelve en THF (68,0 mL), y se enfría a 0 °C. Se agrega cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 6,28 mL) en forma de gotas. Después de agitar a 0 °C durante 1 hr, se neutraliza la reacción con HCl acuoso 1N congelado y se diluye con acetato de etilo (60,0 mL). La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 2,80 g (100%) del compuesto del título, éster etílico del ácido *trans*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,3, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 7,9, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70–3,79 (m, 2H), 3,16–3,24 (m, 1H), 2,13–2,19 (m, 1H), 1,65–2,04 (m, 6H), 1,58–1,64 (m, 1H), 1,33–1,49 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 336 (M+H)⁺.

Etapas 5: : Ácido *cis*-2-(3-Cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico



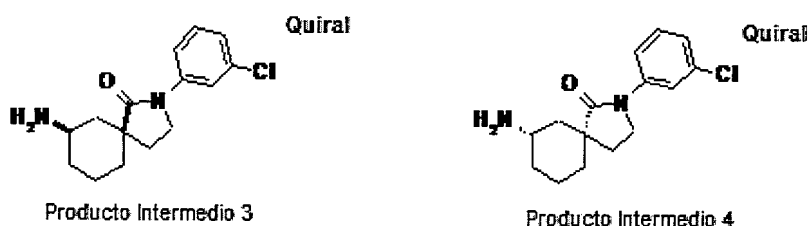
Se enfría etanol anhidro (150 mL) a 0 °C, y se agrega hidruro de sodio (0,68 g, 16,7 mmol). Después que la mezcla se vuelve clara, se agrega éster etílico del ácido *trans*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 4 (2,80 g, 8,34 mmol) en etanol anhidro (10,0 mL). La mezcla se somete a reflujo durante 3 hrs. Luego se enfría a ta y se concentra bajo presión reducida. Se observan dos picos con el mismo m/z (336) en LC-MS (método B): El Nuevo pico con RT de 1,22 min se designa como diastereómero *cis*, mientras que el pico con RT de 1,33 min era el material de partida, diastereómero *trans*. El residuo se diluye con acetato de etilo (200 mL) y se ajusta su pH a 2 con HCl 2N acuoso. Se lava la capa orgánica con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el éster de *cis* deseado como un sólido blanco, que luego se disuelve en THF (30,0 mL) y agua (30,0 mL). Se agrega monohidrato de hidróxido de litio (3,50 g, 83,4 mmol). La mezcla se agita a ta durante la noche, y se diluye con acetato de etilo (200 mL). El pH de la mezcla se ajusta a 2 con HCl 2 N acuoso. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1,04 g (41%) del compuesto del título, ácido *cis*-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico, como un sólido blanco, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 308 (M+H)⁺. ESI-MS m/z: 306 (M-H)⁺.

Etapas 6: *cis*-7-Amino-2-metil-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Se disuelve ácido *cis*-2-(3-Cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico a partir de la etapa 6 (1,04 g, 3,41 mmol) en tolueno (17,9 mL), se agrega trietilamina (0,571 mL, 4,09 mmol), seguido por la adición de azida difenilfosfónica (0,809 mL, 3,75 mmol). La mezcla se agita a ta durante 1 h, y luego se calienta a 90 °C durante 2 hrs. La mezcla de reacción se enfría a ta y se vierte en HCl 6N acuoso congelado (5,69 mL). Después de agitar a ta durante 1 hr, se separó la capa acuosa. Se agrega HCl acuoso (1 M, 10,0 mL) en la capa orgánica, la mezcla se agita durante 10 min, y se separa la capa acuosa. La capa acuosa combinada se basifica con Na₂CO₃ sólido a pH 9, y se extrae con CH₂Cl₂ (50 mL x2). La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica con RP-HPLC (Gradiente: acetonitrilo en agua, 15–95% en 3,9 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Velocidad de Flujo: 77 mL/min. Aditivo de fase móvil: 10 mM de hidróxido de amonio. Columna: Xbridge Prep C18 OBD (Waters Corp., Milford, MA, USA), 19 x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm) para proporcionar 0,420 g (44%) del compuesto del título, *cis*-7-amino-2-metil-1-aza-espiro[4.5]decan-1-ona, como un sólido blanco. LC/MS (método C): RT: 0,79 min; ESI-MS m/z: 279 (M+H)⁺.

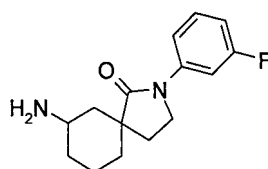
Productos intermedios 3 y 4: (5*R*,7*R*)-7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona y (5*S*,7*S*)-7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



El producto intermedio 2 (diastereómero *cis*) (420 mg) se resuelve mediante HPLC (columna: Chiralpak® OD (Diacel Chemical Industries, Inc., Osaka, Japón), 250x20 mm; fase móvil: 20% de isopropanol, 80% de hexano; velocidad de flujo: 14

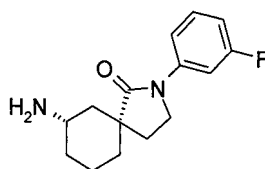
mL/min; UV a 254 nm) para proporcionar dos enantiómeros. El primer pico (RT: 15,1 min) de HPLC quiral se designa como (5*R*, 7*R*)-7-amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (140 mg), y el segundo pico (RT: 20,7 min) del HPLC quiral se designa (5*S*, 7*S*)-7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (120 mg).

Producto intermedio 5: 7-Amino-2-(3-fluoro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



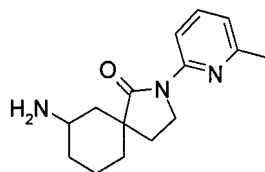
Utilizando los procedimientos experimentales que se describen para el producto intermedio 1, se realiza el producto intermedio 5 a partir de 12,5 mmol del éster etílico del ácido 7-(2-Oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico y 15,0 mmol de 3-fluoroanilina; se obtienen 1,30 g del compuesto del título crudo. El compuesto del título es una mezcla de diastereoisómeros *cis* y *trans* (LC-MS (método C): RT 0,70 min (*cis*) y 0,73 min (*trans*); *cis/trans*: 1/2; pureza (*cis* + *trans*) (UV₂₅₄): 94%). ESI-MS m/z: 263 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 6: *cis*-7-Amino-2-(3-fluoro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



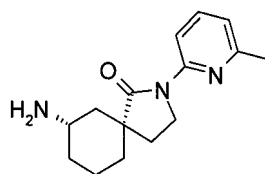
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la síntesis del producto intermedio 2, se realiza el producto intermedio 6 a partir de 49,9 mmol de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil-ciclohexan-1,3-dicarboxílico y 59,9 mmol de *m*-fluoroanilina. Debido a que solo se utiliza una porción de producto intermedio para la síntesis del compuesto del título, no se proporciona la cantidad y el rendimiento que se obtienen del compuesto del título. LC-MS (método C): RT: 0,70 min (*cis*); pureza (UV₂₅₄): 95%. ESI-MS m/z: 263 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 7: 7-Amino-2-(6-metil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



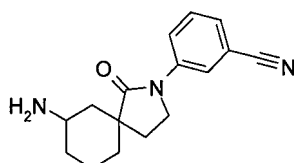
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en el
 5 producto intermedio 1, se realiza el producto intermedio 7 a partir de 3,55 mmol de
 éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico y
 3,91 mmol de 2-amino-6-metilpiridina. LC-MS (método D): RT: 0,84 min (*cis* y *trans*
 en un pico). ESI-MS m/z: 260 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 8: *cis*-7-Amino-2-(6-metil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en el
 producto intermedio 2, se prepara el producto intermedio 8 a partir de 3,55 mmol de
 éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil-ciclohexan-1,3-dicarboxílico y 3,91
 15 mmol of 2-amino-6-metilpiridina LC-MS (método D): RT: 0,66 min; ESI-MS m/z:
 260 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

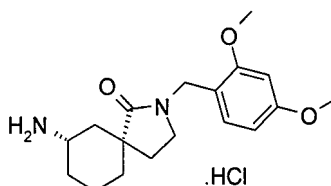
Producto intermedio 9: *cis*-7-Amino-2-(3-ciano-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



20 Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en el
 producto intermedio 1, se prepara el producto intermedio 9 a partir de 1,66 mmol del
 éster etílico del ácido 7-(2-oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7-carboxílico y
 1,99 mmol de 3-amino-benzonitrilo, LC-MS (método A): se observan dos picos con

RT de 0,40 min (*cis*) y 0,44 min (*trans*) respectivamente. ESI-MS m/z : 270 ($M+H$)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

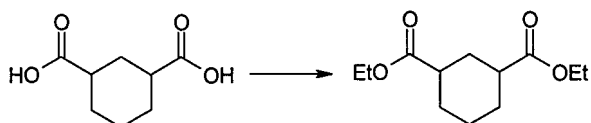
Producto intermedio 10: Sal del ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



5

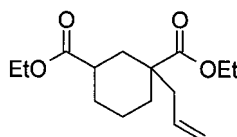
Se elabora el producto intermedio 10 se a través del proceso del **Esquema 4**, *supra*, de la siguiente manera:

Etapas 1: Éster dietílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico



10 A una solución de ácido 1,3-ciclohexanocarboxílico (340 g, 2,0 mol, mezcla de isómeros *cis/trans*) en etanol (3,5 L), se agrega ácido sulfúrico (conc., 53 mL) en forma de gotas a temperatura ambiente y la mezcla se somete a reflujo durante 6,5 h. Luego de enfriarse, se elimina el disolvente y se diluye el residuo con acetato de etilo (1 L) y se trata con NaOH acuoso frío hasta pH 9. La capa orgánica se lava con
15 agua, solución salina, se seca con Na₂SO₄ y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (466 g, cant.) como un aceite incoloro, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

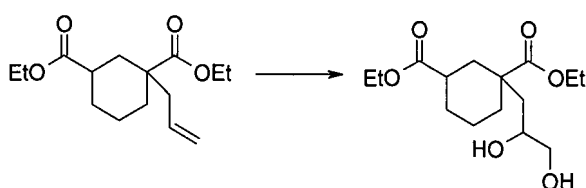
Etapas 2: Éster dietílico del ácido 1-Alil-ciclohexan-1,3-dicarboxílico



20 A una solución fría (−78 °C) de *N,N*-diisopropilamina (272 mL, 1,94 mol) en THF anhidro (1,4 L) se agrega *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,21 L, 1,94 mol) durante el período de una hora y 20 minutos. La mezcla se agita a 0 °C durante una hora y luego se vuelve a enfriar a −78 °C. Se agrega DMPU (834 mL, 6,92 mol) en forma de gotas, seguido por la adición de la solución de éster dietílico del ácido ciclohexan-
25 1,3-dicarboxílico de la etapa 1 (316 g, 1,38 mol) en THF (400 mL). La mezcla se

agita a -78°C durante 2,5 horas, y luego se agrega bromuro de alilo (132 mL, 1,52 mol). La mezcla se calienta a ta lentamente y se agita a ta durante la noche. La mezcla se neutraliza con HCl (1 N, 1 L) acuoso congelado, se diluye con acetato de etilo (30 mL) y se extrae. La capa orgánica se lava con agua (4 x 1,5 L), solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 371 g del compuesto del título como un aceite espeso, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Éster dietílico del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico

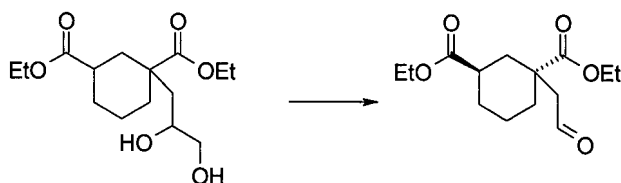


10

A una solución de éster dietílico del ácido 1-aliil-ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 2 (250 g, 0,93 mol) en *t*-butanol (2,3 L) y agua (2,3 L) se agrega ferricianuro de potasio (920 g, 2,79 mol), carbonato de potasio (386 g, 2,79 mol), dihidrato de osmato de potasio (4,75 g, 13 mmol) y quinuclidina (0,073 g, 7,0 mmol). La solución resultante de color oscuro se agita a ta durante la noche y luego se neutraliza con la adición en forma de porción de sulfito de sodio (1,05 kg, 8,37 mol). Después de la dilución con acetato de etilo, se extrae, se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante (224 g) se utiliza en la siguiente etapa sin demoras y sin purificación adicional.

20

Etapa 4: Éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico

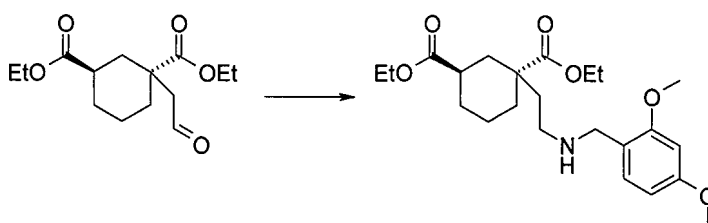


A una solución de éster dietílico del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 3 (224 g, 0,74 mol) en THF (0,74 L), *t*-butanol (1,48 L) y agua (1,48 L) se agrega bicarbonato de sodio (560 g, 6,66 mol), seguido de la

25

adición en forma de porción de peryodato de sodio (475 g, 2,22 mol). La suspensión blanca resultante se agita a ta durante dos horas. El sólido blanco se filtra y se lava con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de sulfito de sodio, agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (20% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 87 g (35%, rendimiento combinado de las etapas 1 y 2) del compuesto del título como un aceite espeso.

Etapla 5: Éster dietílico del ácido *trans*-1-[2-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico

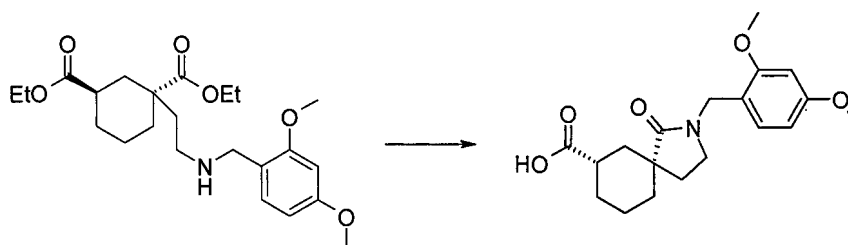


10

A una solución de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 4 (89,0 g, 329 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (59,4 mL, 395 mmol) en 1,2-dicloroetano (659 mL) se agrega ácido acético (3,80 mL, 65, 9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego se agrega en forma de porción triacetoxiborohidruro de sodio (102,8 g, 461 mmol) y se agita nuevamente a ta durante 2,5 horas. La mezcla se neutraliza con hielo triturado, se diluye con diclorometano y se extrae. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Disolvente: 10% metanol en acetato de etilo) para proporcionar 58,2 g (42%) del compuesto del título, éster dietílico del ácido 1-[2-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico, como una goma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,07 – 7,21 (m, 1 H), 6,34 – 6,60 (m, 3 H), 4,11 (q, *J* = 7,0 Hz, 4 H), 3,68 – 3,91 (m, 8 H), 2,50 – 2,79 (m, 2 H), 2,27 – 2,50 (m, 2 H), 2,15 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 1,97 (s, 2 H), 1,55 – 1,95 (m, 4 H), 1,00–1,45 (m, 8 H).

25

Etapla 6: Ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico



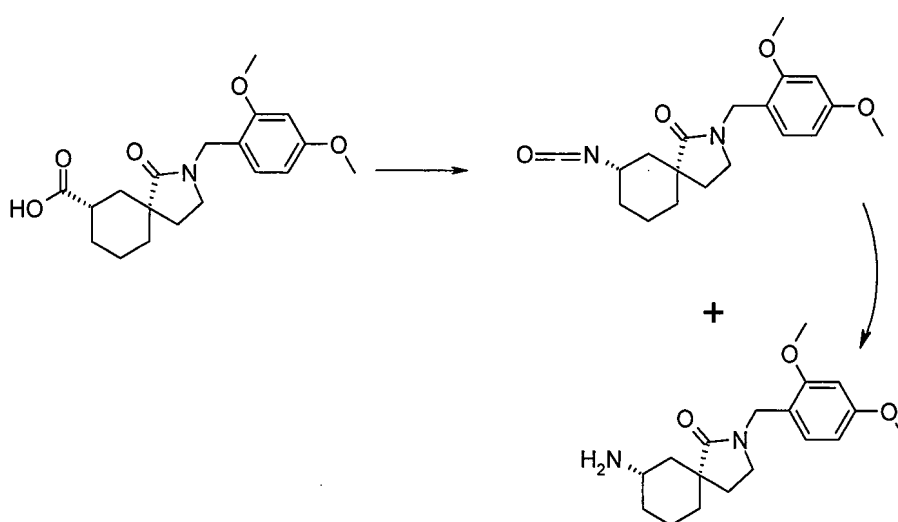
A etanol (0,7 L) frío (0 °C) se agrega hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 16,2 g, 406 mmol) en forma de porción. La mezcla se agita a ta durante 30 min para obtener una solución clara. Luego, se agrega una solución de éster dietílico del ácido

5 1-[2-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 5 (57,0 g, 135 mmol) en etanol (0,7 L) lentamente y la mezcla se somete a reflujo durante 16 horas. La mezcla resultante se concentra bajo presión reducida a ta y luego se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución de HCl 1N. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra

10 bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente: 10% metanol en diclorometano) para proporcionar 20,0 g (43%) del compuesto del título, ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 – 7,13 (m, 1 H), 6,29 – 6,56 (m, 2 H), 4,21 – 4,56 (m, 2 H), 3,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 6 H), 2,82 – 3,33 (m, 2

15 H), 1,28 – 2,51 (m, 11 H).

Etapla 7: *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



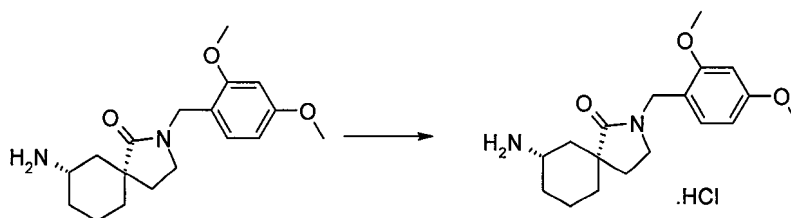
A una solución de ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 6 (20,0 g, 57,6 mmol) en tolueno (290

20

mL) se agrega trietil amina (9,63 mL, 69,1 mmol), seguido por la adición de difenil fosforil azida (13,7 mL, 63,3 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se calienta a 90 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C, se trata con la adición lenta de HCl (6N, 50 mL), y se agita a ta durante 1 hora. La mezcla resultante se diluye con agua y se separan dos capas. La capa acuosa se enfría a 0 °C, se neutraliza con 40% de una solución KOH acuosa a pH ~7, luego se basifica con NaHCO₃ saturado y se extrae con acetato de etilo, se lava con solución salina, se seca con Na₂SO₄ y se concentra para obtener 4,3 g de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona cruda. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. La RMN del residuo resultante (35 g) muestra que es *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-isocianato-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (contaminada con DPPA), la cual no se hidroliza. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 – 1,97 (m, 10 H), 2,65 – 3,14 (m, 3 H), 3,68 – 3,82 (m, 6 H), 4,20 (d, 1 H), 4,39 – 4,52 (m, 1 H), 6,17 – 6,54 (m, 2 H), 6,83 – 7,09 (m, 1 H).

A una solución de *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-isocianato-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (34,8 g, contaminada con DPPA) en THF (313 mL) se agrega una solución HCl (6N, 103 mL) y se agita a ta durante 14 horas. Luego de enfriarla a 0 °C se basifica con KOH (40%, hasta pH ~9) y se extrae con EtOAc, se lava con agua, solución salina, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. En combinación con el residuo obtenido en forma previa de la capa acuosa, se purifica mediante cromatografía con 10% de metanol en diclorometano para obtener 11,2 g (61%) del compuesto del título, como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 – 2,10 (m, 10 H), 2,67 (t, *J*=11,33 Hz, 1 H), 2,94 – 3,25 (m, 2 H), 3,71 – 3,84 (m, 6 H), 4,42 (s, 2 H), 6,26 – 6,59 (m, 2 H), 7,08 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H)

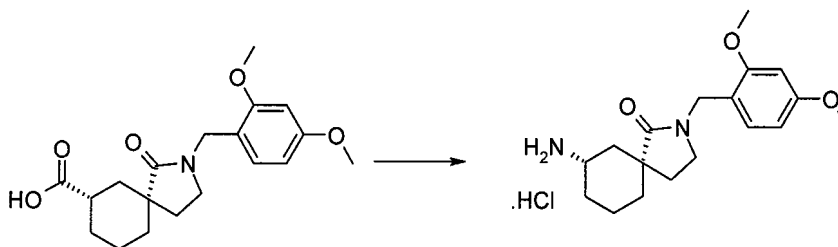
Etapas 8: Sal del ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



A una solución de base libre de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona de la etapa 8 (11,16 g, 35,04 mmol) en diclorometano (100 mL) a 0 °C se agrega solución HCl (4 M en dioxano, 25 mL) y se agita a 0 °C durante 30 minutos. La suspensión blanca resultante se concentra bajo presión reducida a ~
 5 25–30 °C. El sólido blanco se seca bajo presión reducida durante 18 horas a temperatura ambiente para proporcionar 12,73 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título, sal del ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,09 – 2,21 (m, 10 H), 2,83 – 3,33 (m, 3 H), 3,75 (d, *J*=5,46 Hz, 6 H), 4,27 (s, 2 H), 6,48 (dd, *J*=8,39, 2,15 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H). MS: *m/z* 319,13 (M+H)⁺. Análisis elemental: calculado para C₁₈H₂₆N₂O₃.HCl.0.5H₂O C, 59,41; H, 7,76; N, 7,70. Encontrado: C, 59,41; H, 7,84; N, 17,81.

Etapla 7b: Sal del ácido clorhídrico de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

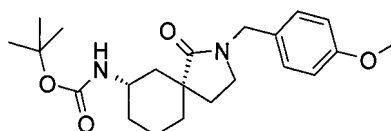
15 En forma alternativa, la etapa 7 se puede llevar a cabo como se describe a continuación, lo cual elimina la etapa 8.



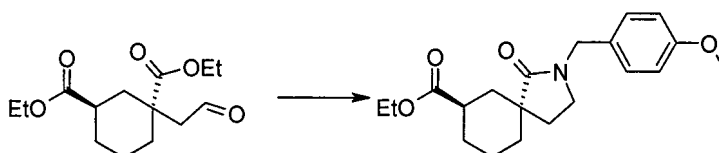
A una solución de ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 6 (20,0 g, 57,6 mmol) en tolueno (300 mL) se agrega trietilamina (9,63 mL, 69,1 mmol), seguida por la adición de difenil fosforil azida (12,4 mL, 57,6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calienta a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a ta, y se vierte en HCl 6N (120 mL) acuoso congelado. La mezcla se agita a ta durante la noche. El sólido formado se filtra, se lava con tolueno (50 mL x 2), y
 20 se seca en un horno para proporcionar 16,6 g (81%) del compuesto del título sal del ácido clorhídrico *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,97 (d, *J* = 8,20 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 2,34

Hz, 1 H), 6,48 (dd, $J = 8,39, 2,15$ Hz, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,5 (d, $J = 5,46$ Hz, 6 H), 2,83 – 3,33 (m, 3 H), 1,09 – 2,21 (m, 10 H). ESI-MS m/z : 319,13 ($M+H$)⁺. Análisis elemental: calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ C, 59,41; H, 7,76; N, 7,70. Encontrado: C, 59,41; H, 7,84; N, 17,81. La capa acuosa del filtrado se enfría a 0 °C, se neutraliza con K_2CO_3 sólido a pH 7, se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1,4 g de base libre *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencol)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona. ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,26 – 6,59 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,71 – 3,84 (m, 6 H), 2,94 – 3,25 (m, 2 H), 2,67 (t, $J = 11,3$ Hz, 1 H), 0,94 – 2,10 (m, 10 H). ESI-MS m/z : 319,13 ($M+H$)⁺.

Producto intermedio 11: Éster *terc*-butílico del ácido [*cis*-2-(4-Metoxi-bencol)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico



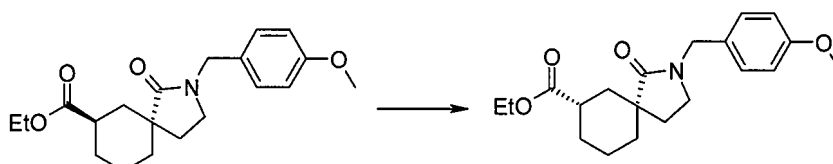
Etapla 1: Éster etílico del ácido *trans*-2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico



A una solución de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 4 para el producto intermedio 10 (4,36 g, 16,1 mmol) y 4-metoxibencilamina (2,32 g, 16,9 mmol) en THF (100 mL) se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (5,13 g, 24,2 mmol). La mezcla se agita a ta durante la noche y luego se neutraliza con $NaHCO_3$ acuoso saturado frío. La capa acuosa se extrae con DCM (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentran bajo presión reducida. El residuo se disuelve en DCM, se lava secuencialmente con HCl 1N (2x50 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 5,10 g (91,6%) del compuesto del título, éster etílico del ácido *trans*-2-(4-metoxi-benzcil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,14 (d, $J = 8,6$

Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,24 (tt, $J = 3,9, 10,9$ Hz, 1H), 3,07–3,15 (m, 2H), 1,31–2,08 (m, 10H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H). ESI-MS m/z : 346 ($M+H$)⁺. Se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

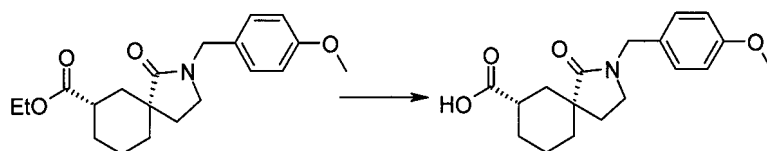
5 **Etapa 2: Éster etílico del ácido *cis*-2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico**



A una solución de éster etílico del ácido *trans*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 2 (5,10 g, 14,74 mmol) en etanol anhidro (80 mL) a 0 °C se agrega NaH (60% en aceite mineral; 0,968 g) en forma de porción. La mezcla de reacción se agita a 65 °C durante la noche, luego se enfría a ta, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua (20 mL) y la capa acuosa se extrae con DCM (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo resultante se trata con cromatografía en gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2,56 g (46%) del compuesto del título, éster etílico del ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,07–3,20 (m, 2H), 2,32 (tt, $J = 3,4, 12,6$ Hz, 1H), 1,62–2,01 (m, 7H), 1,29–1,52 (m, 3H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H). ESI-MS m/z : 346 ($M+H$)⁺.

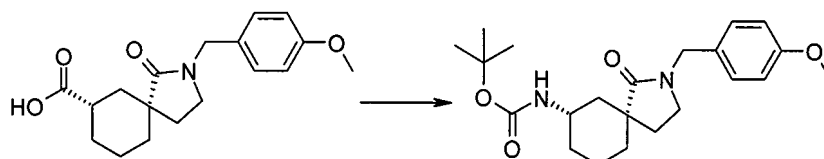
La capa orgánica se acidifica a ~pH2 con 1N HCl, se extrae con DCM (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para proporcionar 0,79 g (15%) del ácido 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico como una mezcla de dos diastereómeros.

Etapa 3: Ácido *cis*-2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico



A una solución de éster etílico del ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 2 (1,76 g, 5,10 mmol) en THF (45 mL) se agrega 1,0 M de LiOH en agua (15 mL) a ta. La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche y se evapora el THF bajo presión reducida. La capa acuosa restante se lava con éter de etilo (20 mL), se acidifica a pH2 con HCl 1N. Los precipitados resultantes se filtran, se lavan con agua (3x), y se secan bajo presión reducida para proporcionar 1,4 g (87%) del compuesto del título, ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico, como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,08–3,23 (m, 2H), 2,36 (tt, $J = 3,4, 12,4$ Hz, 1H), 1,63–2,06 (m, 7H), 1,29–1,55 (m, 3H). ESI-MS m/z : 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 4: Éster *terc*-butílico del ácido [*cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico

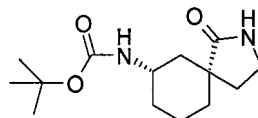


15

Se disuelve el ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 3 (0,510 g, 1,61 mmol) en tolueno (20,0 mL). Se agrega trietilamina (0,246 mL, 1,77 mmol), seguido por la adición de azida difenilfosfónica (0,381 mL, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 1 hr y luego se calienta a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfría a ta, se agrega alcohol *terc*-butílico (6,15 mL, 64,3 mmol), y luego se calienta la mezcla a 90 °C durante 24 hrs. La mezcla de reacción se enfría a ta y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se diluye con acetato de etilo (100 mL), se lava con NaHCO_3 acuoso saturado, agua y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de hexano/etilo: 30/70) para proporcionar 0,50 g (80%) del compuesto del título, éster

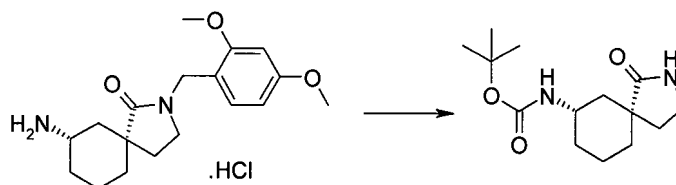
tert-butilico del ácido *cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,71 (bs, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (bs, 1H), 3,07–3,18 (m, 2H), 1,35–1,98 (m, 18H), 1,13–1,22 (m, 1H). ESI-MS m/z : 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 **Producto intermedio 12: Éster *tert*-butilico del ácido (*cis*-1-Oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-carbámico**



A un matraz de fondo redondo se agrega éster *tert*-butilico del ácido [*cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico (producto intermedio 11) (0,500 g, 1,29 mmol,) y acetonitrilo (25 mL). Se agrega nitrato de amonio cérico (2,12 g, 3,86 mmol) en agua (10,0 mL). La mezcla cruda se agita a ta durante un día y luego se diluye con CH_2Cl_2 (100 mL). La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca con Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1) para proporcionar 0,252 g (73%) del compuesto del título, éster *tert*-butilico del ácido *cis*-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,31 (bs, 1H), 4,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,48–3,60 (bs, 1H), 3,27–3,38 (m, 2H), 1,92–2,16 (m, 3H), 1,74–1,84 (m, 2H), 1,43–1,60 (m, 12H), 1,08–1,30 (m, 12H). ESI-MS m/z : 269 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

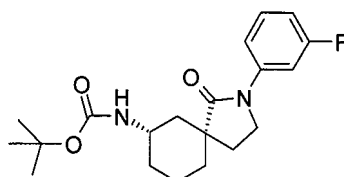
20 También se elabora el producto intermedio 12 de la siguiente manera:



A un matraz de fondo redondo se agrega sal de HCl de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona de la etapa 8 para el producto intermedio 10 (3,00 g, 8,46 mmol, producto intermedio 10) y ácido trifluoroacético (10,0 mL). La mezcla se somete a reflujo durante 1,5 hrs, y luego se enfría a ta y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL) y

se concentra bajo presión reducida. Este procedimiento se repite dos veces a fin de eliminar el exceso de ácido trifluoroacético. El residuo resultante se disuelve en THF (20,0 mL), se agregan di-*terc*-butildicarbonato (2,03 g, 9,30 mmol) y trietilamina (3,53 mL, 25,4 mmol). Después de agitar a ta durante la noche, la mezcla de
 5 reacción se filtra a través de Celite®, y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método C): RT: 0,94 min. ESI-MS m/z: 269 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 13: Éster *terc*-butilico del ácido *cis*-2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico



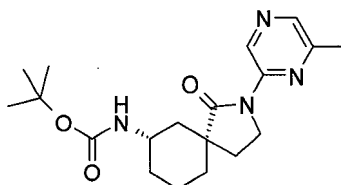
10

Se calienta una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido (*cis*-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-carbámico (0,036 g, 0,13 mmol, producto intermedio 12), 3-fluoroyodobenceno (0,030 g, 0,13 mmol), yoduro (I) de cobre (0,013 g, 0,067 mmol), carbonato de potasio (0,037 g, 0,27 mmol) y *N,N'*dimetil-etan-1,2-diamina (0,012 g, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL, 26 mmol) mediante microondas (Biotage) a 160
 15 °C durante 2 horas. La mezcla se enfría a ta y se pasa a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica con TLC preparativa (acetato de hexano/etilo: 1/1) para proporcionar 0,030 g (62%) del compuesto del título, éster *terc*-butilico del ácido *cis*-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (dt, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 7,27–7,37 (m, 2H), 6,81–6,87 (m, 1H), 4,60 (bs, 1H), 3,71–3,82 (m, 2H), 3,58 (bs, 1H), 1,95–2,22 (m, 3H), 1,80–1,90 (m, 2H), 1,60–1,70 (m, 1H), 1,47–1,57 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,12–1,23 (m, 1H). ESI-MS m/z: 363 (M+H)⁺.

20

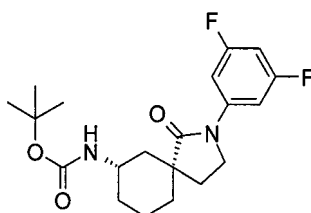
Producto intermedio 14: Éster *terc*-butilico del ácido *cis*-[2-(6-Metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico

25



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen para el producto intermedio 13, se realiza el producto intermedio 14 a una escala de reacción a partir de 0,28 mmol del producto intermedio 12 y 2-cloro-6-metilpirazina, y se obtienen 0,040 g (40%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,90–4,05 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,96–2,22 (m, 3H), 1,81–1,93 (m, 2H), 1,47–1,69 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,17 (qd, $J = 12,4, 4,1$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 15: Éster *terc*-butilico del ácido *cis*-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico

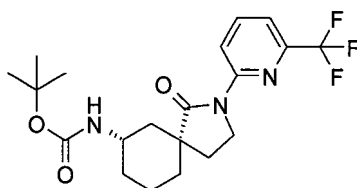


10

Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen para el producto intermedio 13, se realiza el producto intermedio 15 a una escala de reacción a partir de 0,47 mmol del producto intermedio 12 y 1-bromo-3,5-difluorobenceno, y se obtienen 0,030 g (17 %) del producto. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Hz, 2H), 6,59 (tt, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,68–3,79 (m, 2H), 3,58 (bs, 1H), 1,96–2,24 (m, 3H), 1,80–1,90 (m, 2H), 1,40–1,68 (m, 13H), 1,17 (qd, $J = 12,4, 4,0$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Producto intermedio 16: Éster *terc*-butilico del ácido *cis*-[1-Oxo-2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico

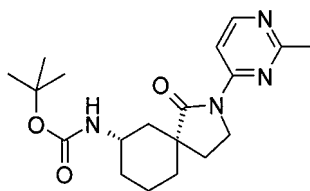


20

Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen para el producto intermedio 13, se realiza el producto intermedio 16 a una escala de reacción a partir de 0,34 mmol del producto intermedio 12 y 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina. LC-MS (Método C): RT: 1,66 min; ESI-MS m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Se utiliza sin purificación adicional.

25

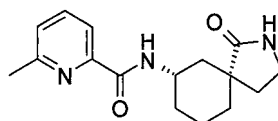
Producto intermedio 17: Éster *terc*-butilico del ácido *cis*-2-(2-Metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il] carbámico



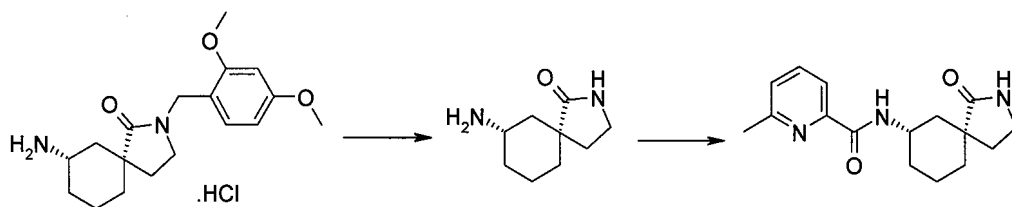
El producto intermedio 17 se prepara a través del proceso del **Esquema 2**,
 5 *supra*, de la siguiente manera:

Se calienta una mezcla de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,192 g, 1,49 mmol),
 éster *terc*-butilico del ácido (*cis*-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-carbámico (0,40
 g, 1,49 mmol, producto intermedio 12), aducto de cloroformo de
 tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,154 g, 0,149 mmol), carbonato de dicesio
 10 (0,680 g, 2,09 mmol) y BINAP racémico (0,278 g, 0,447 mmol) en tolueno (5,0 mL) a
 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a ta. El catalizador se filtra
 completamente y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica
 mediante cromatografía en gel de sílice (0-30% acetato de etilo en hexano) para
 proporcionar 0,318 g (59%) del compuesto del título, éster *terc*-butilico del ácido *cis*-
 15 2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il] carbámico, como un
 sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 8,17 (d, *J* = 5,8
 Hz, 1H), 4,52 (bs, 1H), 3,92-4,13 (m, 2H), 3,58 (bs, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,97-2,17 (m,
 3H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,47-1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,11-1,22 (m, 1H). ESI-MS
 m/z: 361 (M+H)⁺.

20 **Producto intermedio 18: (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida de
 ácido *cis*-6-Metil-piridin-2-carboxílico**



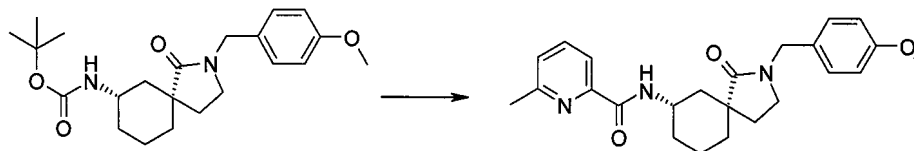
Ruta 1: El producto intermedio 18 se prepara a través del proceso del
Esquema 10, *supra*, de la siguiente manera:



A un matraz de fondo redondo se agrega sal de HCl de *cis*-7-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona de la etapa 8 para el producto intermedio 10 (2,00 g, 5,64 mmol, producto intermedio 10) y ácido trifluoroacético (8,0 mL). La mezcla se somete a reflujo durante 1,5 hrs, luego se enfría a ta y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se diluye con CH₂Cl₂ (10 mL) y se concentra bajo presión reducida. Este procedimiento se repite dos veces a fin de eliminar el exceso de ácido trifluoroacético. El residuo resultante se disuelve en CH₂Cl₂ (40,0 mL), ácido 6-metilpicolínico (0,773 g, 5,64 mmol), y se agregan BOP (2,49 g, 5,64 mmol), y trietilamina (3,93 mL, 28,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5.0 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante 4 horas y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH: 80/20) para proporcionar 1,23 g (76%) del compuesto del título, (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida de ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, como un sólido blanco. ESI-MS *m/z*: 288 (M+H)⁺.

Ruta 2: El producto intermedio 18 también se realiza a través del proceso del Esquema 11, *supra*, de la siguiente manera:

Etapas 1: [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico

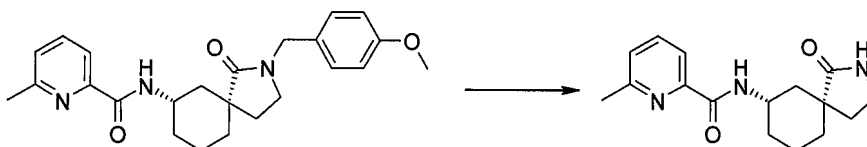


20

Se disuelve éster *tert*-butilico del ácido [*cis*-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico (0,50 g, 1,29 mmol, producto intermedio 11) en CH₂Cl₂ (10,0 mL), y se agrega HCl 4 M/dioxano (3,2 mL). La mezcla se agita a ta durante 2 hrs y se concentra. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (20,0 mL), ácido 6-metilpicolínico (0,176 g, 1,29 mmol), y se agregan BOP (0,569 g, 1,29 mmol), y trietilamina (0,538 mL, 3,86 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 mL). La mezcla de reacción se

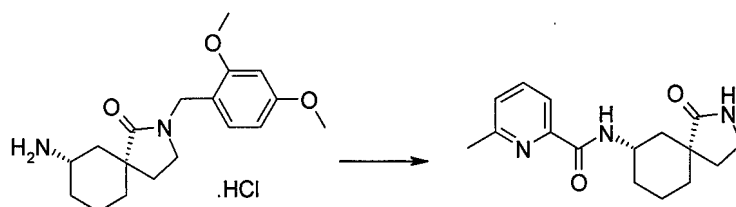
agita a ta durante 4 horas y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de hexano/etilo: 3/7) para proporcionar 0,48 g (91%) del compuesto del título, [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10–7,12 (m, 2H), 6,80–6,84 (m, 2H), 4,33–4,41 (m, 2H), 3,98–4,08 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,10–3,19 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,91–2,09 (m, 3H), 1,80–1,86 (m, 1H), 1,75–1,79 (m, 2H), 1,63–1,71 (m, 1H), 1,29–1,58 (m, 3H). ESI-MS *m/z*: 408 (M+H)⁺.

10 **Etapla 2: (1-Oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico**



A un matraz de fondo redondo se agrega [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico de la etapa 1 (0,480 g, 1,18 mmol), acetonitrilo (18,3 mL), y nitrato de amonio cérico (1,94 g, 3,53 mmol) en agua (7,2 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante un día y luego se diluye con CH₂Cl₂ (100 mL). La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH: 4/1) para proporcionar 0,210 g (61%) del compuesto del título, (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,00–4,10 (m, 1H), 3,30–3,39 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,15–2,23 (m, 1H), 2,07–2,14 (m, 2H), 1,81–1,87 (m, 2H), 1,70 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,48–1,64 (m, 3H), 1,30–1,38 (m, 1H). ESI-MS *m/z*: 288 (M+H)⁺.

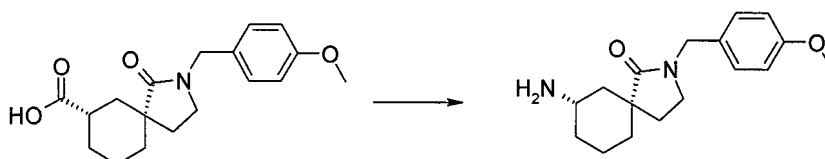
Ruta 3: El producto intermedio 18 también se realiza a partir de *cis*-7-amino-2-(2, 4-dimetioxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (producto intermedio 10).



A una solución de sal de HCl de 7-amino-2-(2,4-dimetioxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona de la etapa 8 para el producto intermedio 10 (0,20 g, 0,63 mmol) en CH_2Cl_2 (9,37 mL) se agrega ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (0,095 g, 0,691 mmol) y PyBOP (0,360 g, 0,691 mmol), seguido por trietilamina (0,306 mL, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche y luego se transfiere a un embudo de separación de 125-mL con CH_2Cl_2 (30 mL). La capa orgánica se lava con NH_4Cl saturado, NaHCO_3 saturado y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en cloruro de metileno) para proporcionar [2-2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, que luego se calienta en TFA (0,537 mL) a reflujo durante 1 hr. La mezcla de reacción se enfría a ta y se concentra. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 , se lava con NaHCO_3 saturado y solución salina, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 0,15 g (83%) del compuesto del título, (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z : 288 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ruta 4: El producto intermedio 18 también se realiza a través del proceso del Esquema 11, *supra*, de la siguiente manera:

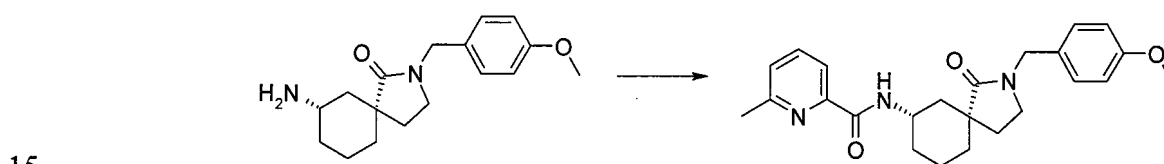
Etapas 1: *cis*- 7-Amino-2-(4-metoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Se disuelve ácido *cis*-2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico de la etapa 3 para el producto intermedio 11 (1,52 g, 4,79 mmol) en tolueno (22,0 mL). Se agrega trietilamina (0,801 mL, 5,75 mmol), seguido por la

adición de azida difenilfosfónica (1,14 mL, 5,27 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 1 hr y luego se calienta a 90 °C durante 2 hrs. La mezcla se enfría a ta y se agrega lentamente a 6,0 M de HCl congelado en agua (8,0 mL). La mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente a ta durante 1 hr. La capa acuosa se
 5 separa, se diluye con agua (50 mL), y se basifica con Na₂CO₃ sólido a pH 10. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 1,38 g del compuesto del título, *cis*-7-amino-2-(4-metoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona, el cual se utiliza para la siguiente etapa sin purificación
 10 adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,1 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,00–3,14 (m, 2H), 2,83–2,98 (br, 1H), 1,25–1,94 (m, 10 H). ESI-MS *m/z*: 289 (M+H)⁺.

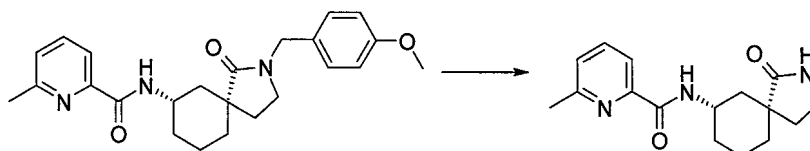
Etapas 2: [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico



A una solución de *cis*-7-amino-2-(2, 4-dimetioxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona de la etapa 1 (675 mg, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ (34,9 mL) se agrega ácido 6-metilpiridina-2-carboxílico (353 mg, 2,57 mmol) y PyBOP (1,34 g, 2,57 mmol), seguido por trietilamina (1,14 mL, 8,19 mmol). La mezcla de reacción se
 20 agita a ta durante la noche y luego se transfiere a un embudo de separación de 125-mL con CH₂Cl₂ (30 mL). La capa orgánica se lava con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante el sistema CombiFlash[®] (cartucho de gel de sílice de 12 g; gradiente: 0 a 50% de acetato de
 25 etilo en hexanos durante 10 min, luego 50% de acetato de etilo en hexanos durante 20 min) para proporcionar 0,62 g (65%) del compuesto del título, [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H),

6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,99–4,11 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,10–3,22 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,64–2,14 (m, 7H), 1,30–1,56 (m, 3H). ESI-MS m/z : 408 ($M+H$)⁺.

Etapla 3: ((5S,7S)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-Metil-piridin-2-carboxílico



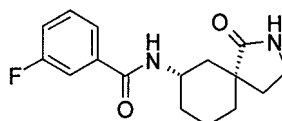
5

Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la síntesis del producto intermedio 18 en la ruta 2 (etapa 2), el producto intermedio 18 también se realiza a una escala de reacción a partir de 1,52 mmol de [2-(4-metoxibencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico de la ruta 4 (etapa 2), y se obtienen 0,37 g (55 %) del compuesto del título mediante el sistema CombiFlash[®] (cartucho de gel de sílice de 4 g; gradiente: 0 a 10% de MeOH con NH₃ 2N en DCM durante 8 min, luego 10% de MeOH con 2N NH₃ en DCM durante 8 min). ESI-MS m/z : 288 ($M+H$)⁺.

10

Producto intermedio 19: *cis*-3-Fluoro-*N*-((5S,7S)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida

15



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la ruta 1 para el producto intermedio 18, se realiza el producto intermedio 19 a una escala de reacción a partir de 1,19 mmol del producto intermedio 10 y ácido 3-fluorobenzoico y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH: 10/1) para proporcionar 0,145 g (42 %) del compuesto del título. LC-MS (método C): RT: 0,86 min; ESI-MS m/z : 291 ($M+H$)⁺.

20

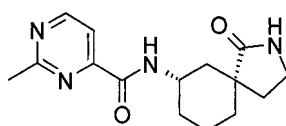
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la ruta 2 para el producto intermedio 18, también se realiza el producto intermedio 19 a partir de 0,643 mmol del éster *terc*-butilico del ácido [2-(4-metoxibencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico y 0,643 mmol de ácido 3-fluorobenzoico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (bs, 1H), 7,59–7,68 (m, 2H), 7,35–7,42 (m, 1H),

25

7,13–7,19 (m, 1H), 6,22 (bs, 1H), 4,29–4,38 (m, 1H), 3,35–3,45 (m, 2H), 2,09–2,18 (m, 1H), 1,97–2,04 (m, 1H), 1,39–1,93 (m, 8H). ESI–MS m/z : 291 (M+H)⁺.

Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la ruta 3 para el producto intermedio 18, también se realiza el producto intermedio 19 a partir de 2,82 mmol del producto intermedio 10 y 2,82 mmol del ácido 3-fluorobenzoico. LC–MS (método C): RT: 0,86 min; ESI–MS m/z : 291 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 20: (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-2-Metil-pirimidin-4-carboxílico

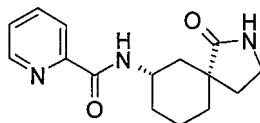


10

Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la ruta 1 para el producto intermedio 18, también se realiza el producto intermedio 20 a una escala de reacción a partir de 2,82 mmol del producto intermedio 10 y el ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico, y se purifica mediante el sistema de purificación RP–HPLC (Gradiente: acetonitrilo en agua, 12–95% en 3,5 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial entre 18–42% de acetonitrilo entre 0,6–3,1 min para separar las impurezas cercanas a la elución. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 39 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 0,330 g (41 %) del compuesto del título. LC–MS (método C): RT: 0,63 min; ESI–MS m/z : 289 (M+H).

20

Producto intermedio 21: (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-Piridin-2-carboxílico

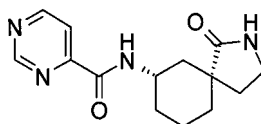


25

Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la ruta 1 para el producto intermedio 18, también se realiza el producto intermedio 21 a una escala de reacción a partir de 2,82 mmol del producto intermedio 10 y ácido

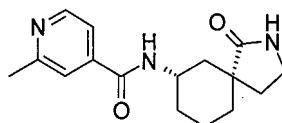
picolínico, y se purifica mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 4/1) para proporcionar 0,420 g (54 %) del compuesto del título. LC-MS (método C): tiempo de retención RT: 0,72 min; ESI-MS m/z: 274 (M+H)⁺.

Producto intermedio 22: (1-Oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-pirimidin-4-carboxílico



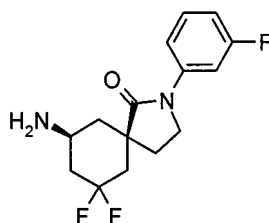
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la ruta 1 para el producto intermedio 18, también se realiza el producto intermedio 22 a una escala de reacción a partir de 0,71 mmol del producto intermedio 10 y ácido pirimidin-4-carboxílico, y se purifica mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 4/1) para proporcionar 0,045 g (23 %) del compuesto del título. LC-MS (método D): RT: 1,15 min; ESI-MS m/z: 275 (M+H)⁺.

Producto intermedio 23: *cis*-2-Metil-N-(1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-isonicotinamida



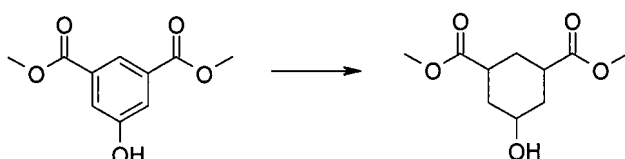
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la ruta 1 para el producto intermedio 18, también se realiza el producto intermedio 23 a una escala de reacción a partir de 2,82 mmol del producto intermedio 10 y ácido 2-metilisonicotínico, y se purifica en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 12-95% en 3,0 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial entre 13-30% de acetonitrilo entre 0,5-2,0 min para separar las impurezas cercanas a la elución. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 39 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um (GL Sciences)) para proporcionar 0,300 g (37 %) del compuesto del título obtenido. LC-MS (método C): RT: 0,66 min; ESI-MS m/z: 288 (M+H)⁺.

Producto intermedio 24: *cis*-9-Amino-7,7-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



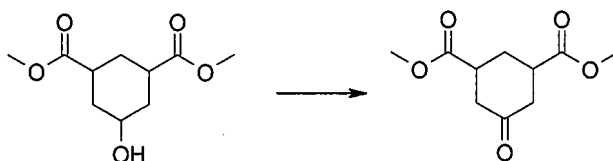
El producto intermedio 24 se prepara a través del proceso del **Esquema 6**, *supra*, de la siguiente manera:

Etapa 1: Éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-ciclohexan-1,3-
5 **dicarboxílico**



A una solución de dimetil-5-hidroxiisofталato (3,50 g, 16,6 mmol) en metanol (60,0 mL) se agrega 5% de rodio sobre alúmina (0,80 g) a 0 °C, seguido por ácido acético (0,60 mL, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agita en hidrógeno (55 psi) a
10 temperatura ambiente durante la noche y luego se filtra a través de Celite® y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante el sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 12 g; gradiente: 0 a 50% de acetato de etilo en DCM durante 30 min) para proporcionar 3,00 g (83%) del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-ciclohexan-1,3-dicarboxílico. ¹H RMN (400
15 MHz, CDCl₃): δ 3,56–3,78 (m, 7H), 2,15–2,51 (m, 5H), 1,25–1,66 (m, 3 H).

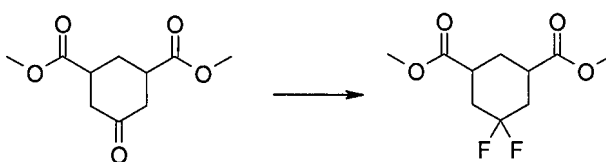
Etapa 2: Éster dimetílico del ácido 5-oxo-ciclohexan-1,3-dicarboxílico



A una mezcla de éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-ciclohexan-1,3-dicarboxílico de la etapa 1 (3,00 g, 13,9 mmol) y trietilamina (5,80 mL, 41,6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (60,0 mL, 84,5 mmol) y DCM (0,60 mL, 9,36 mmol) se agrega
20 en forma de porción un complejo de trióxido de azufre-piridina (5,08 g, 31,9 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 hrs y luego se neutraliza con agua (50 mL). La capa acuosa se extrae con EtOAc (3 x 50 mL).

Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (2 x 40 mL) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante el sistema CombiFlash® (gradiente: 0 a 50% de acetato de etilo en DCM durante 30 min) para proporcionar 2,2 g (74%) del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 5-oxo-ciclohexan-1,3-dicarboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,72 (s, 6H), 2,61–2,75 (m, 2H), 2,31–2,47 (m, 3H), 1,83 (ddt, *J* = 2,9, 13,5, 34,4 Hz, 2H), 1,53 (q, *J* = 13,2 Hz, 1H).

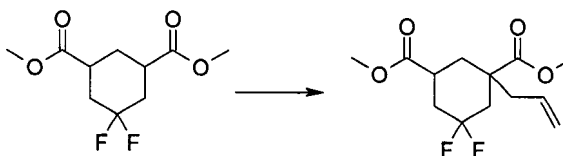
Etapla 3: Éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-ciclohexan-1,3-dicarboxílico



10

A una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (3,45 mL, 26,1 mmol) en DCM (30,0 mL) a 0 °C se agrega una solución de éster dimetílico del ácido 5-oxo-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (2,80 g, 13,1 mmol) en DCM (26,0 mL), seguido por la adición de etanol (0,15 mL, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se neutraliza cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado frío. La capa acuosa se extrae con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante el sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 12 g; gradiente: 0 a 30% de acetato de etilo en DCM durante 19 min, luego 30% de acetato de etilo en DCM durante 5 min) para proporcionar 2,5 g (81%) del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-ciclohexan-1,3-dicarboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,73 (s, 6H), 2,70–2,80 (m, 2H), 2,60–2,68 (m, 2H), 2,44–2,55 (m, 3H), 1,92 (q, *J* = 13,5 Hz, 1H).

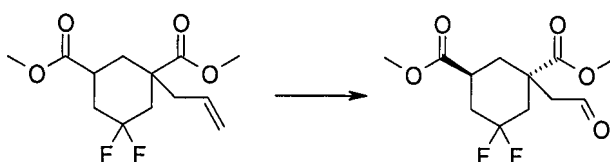
Etapla 4: Éster dimetílico del ácido 1-Alil-5,5-difluoro-ciclohexan-1,3-dicarboxílico



25

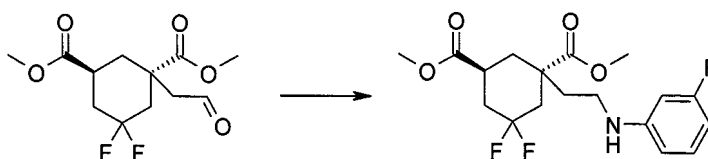
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 2 para el producto intermedio 2, empezando por éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (10,6 mmol), se obtienen 2,5 g (86%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,57–5,73 (m, 1H), 5,02–5,17 (m, 2H), 3,64–3,77 (m, 6H), 1,58–3,05 (m, 9H).

Etap 5: Éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-Difluoro-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico



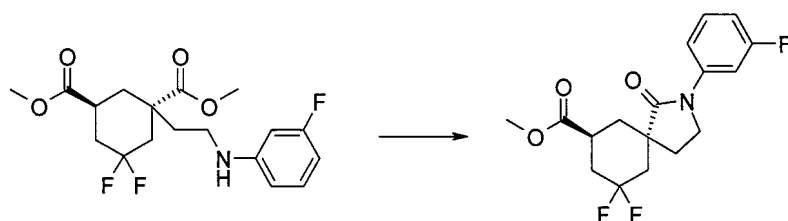
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 3 para el producto intermedio 2, empezando por el éster dimetílico del ácido 1-alil-5,5-difluoro-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (7,24 mmol), se obtienen 1,3 g (65%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,68 (dd, $J = 1,2, 2,1$ Hz, 1H), 3,69–3,77 (m, 6H), 2,95–3,25 (m, 1H), 2,84 (dd, $J = 0,9, 16,9$ Hz, 1H), 2,63–2,75 (m, 2H), 2,56 (dd, $J = 2,1, 16,9$ Hz, 1H), 2,34–2,45 (m, 1H), 1,72–1,90 (m, 2H), 1,37 (t, $J = 13$ Hz, 1H).

Etap 6: Éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-Difluoro-1-[2-(3-fluorofenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico



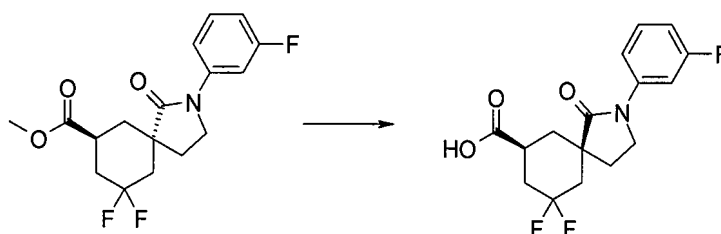
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 4 para el producto intermedio 2, empezando por el éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (4,67 mmol), se obtienen 1,32 g (75%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,04–7,13 (m, 1H), 6,18–6,48 (m, 3H), 3,65–3,79 (m, 6H), 2,96–3,27 (m, 3H), 2,62–2,82 (m, 2H), 2,32–2,45 (m, 2H), 2,06–2,15 (m, 1H), 1,57–2,93 (m, 3H), 1,20–1,33 (m, 1H). ESI-MS m/z : 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etap 7: Éster metílico del ácido *trans*-9,9-Difluoro-2-(3-fluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico



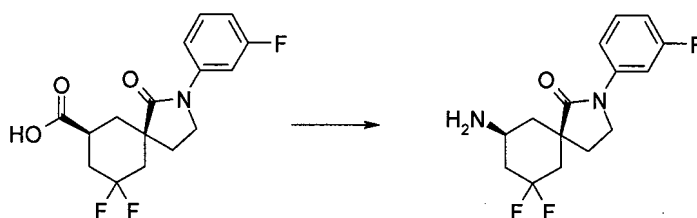
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 4 del producto intermedio 2, empezando por el éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (3,51 mmol), se obtienen 0,55 g del compuesto del título. LC-MS (Método A): tiempo de retención RT: 1,29 min; ESI-MS m/z: 342 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Etapas 8: **Ácido *cis*-9,9-Difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico**



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 5 para el producto intermedio 2, empezando por el éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (1,02 mmol), se obtienen 0,27 g (80%) del compuesto del título. Durante la epimerización, todo el éster se hidroliza a un ácido deseado. LC-MS (Método A): RT: 0,70 min; pureza (UV₂₅₄): 91%; ESI-MS m/z: 328 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

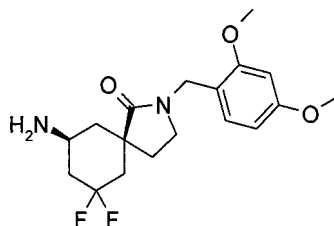
Etapas 9: ***cis*-9-Amino-7,7-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 7 para el producto intermedio 2, empezando por el éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (0,37

mmol), se obtuvo una pequeña cantidad de compuesto del título de crudo y se utiliza sin medir la cantidad obtenida y sin purificación adicional. ESI-MS m/z : 299 ($M+H$)⁺.

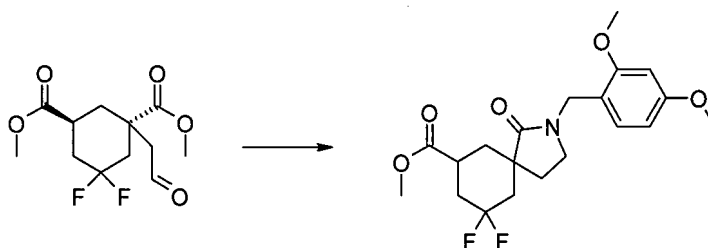
Producto intermedio 25: *cis*-9-Amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



5

Se realiza el producto intermedio 25 a través del proceso del **Esquema 6**, *supra*, de la siguiente manera:

Etapas 1: Éster metílico del ácido *trans*-2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico

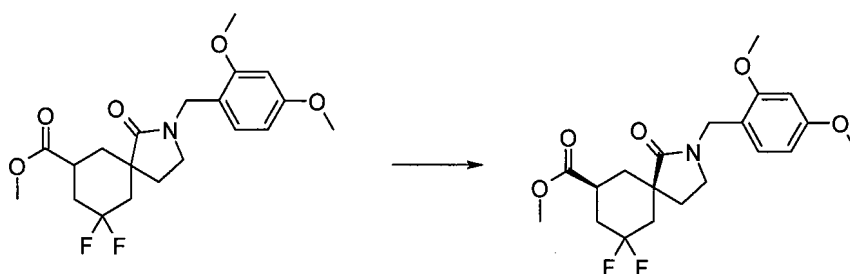


10

A una solución de éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (4,00 g, 14,4 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (2,40 g, 14,4 mmol) en THF (50,0 mL) se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (4,56 g, 21,5 mmol) en forma de porción y se agita a ta durante la noche. La mezcla se neutraliza con NaHCO₃ saturado frío. La capa acuosa se extrae con EtOAc (3x30mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ saturado y solución salina, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Disolvente: 50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1,8 g (32%) del compuesto del título, éster metílico del ácido *trans*-2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,12–7,07 (m, 1H), 6,47–6,40 (m, 2H), 4,52 (d, J = 14,3 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 14,3 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,48–3,38 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 7,5, 5,9 Hz, 2H), 2,41–1,67 (m, 8H). ESI-MS m/z : 398 ($M+H$)⁺.

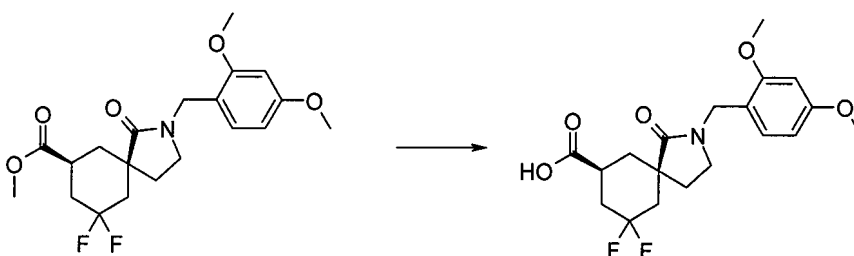
20

Etapa 2: Éster metílico del ácido *cis*-2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico



A una solución de éster metílico del ácido *trans*-2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (1,80 g, 4,53 mmol) en MeOH (20,0 mL) se agrega NaH (200 mg, 5,00 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y se neutraliza con hielo. La capa acuosa se extrae con DCM (3x30mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina y se concentran. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Disolvente: 30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1,25 g (69%) del compuesto del título, éster metílico del ácido *cis*-2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 6,46–6,42 (m, 2H), 4,48 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,37 (d, *J* = 14,3 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,19–3,11 (m, 2H), 2,78–1,74 (m, 9H). ESI-MS *m/z*: 398 (M+H)⁺.

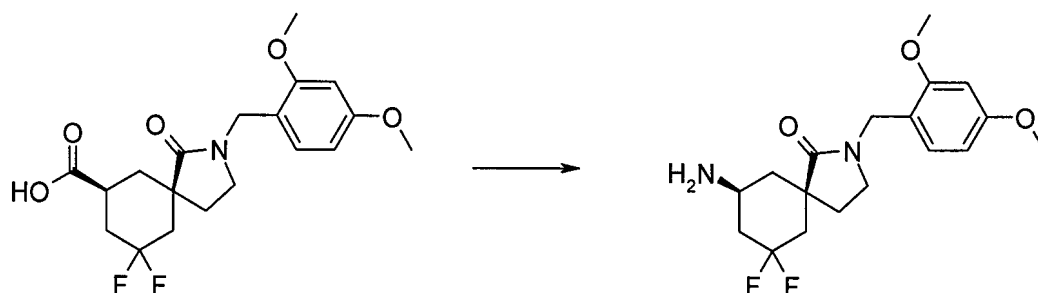
Etapa 3: Ácido *cis*-2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico



La solución de éster metílico del ácido *cis*-2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (1,25 g, 3,14 mmol) y LiOH (0,239 g, 10,0 mmol) en agua (10 mL) y THF (30 mL) se agita a temperatura ambiente durante la noche y se concentra. La capa orgánica se acidifica con HCl 1N hasta pH2 y se extrae con DCM (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se

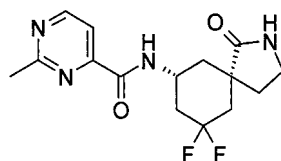
secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 1,42 g del compuesto del título, ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico, el cual se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 **Etapa 4: *cis*-9-Amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**



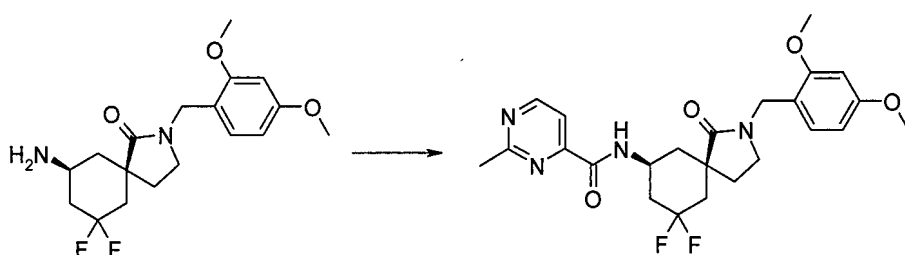
A una solución de ácido *cis*-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (0,700 g, 1,82 mmol) en tolueno (15 mL) se agrega trietilamina (0,34 mL, 2,5 mmol), seguido por la adición de difenil fosforil azida (0,47 mL, 2,2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calienta a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, luego se agrega lentamente a HCl (6N, 10 mL) congelado. La mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separan dos capas. La capa acuosa se basifica con NaCO_3 sólido a pH ~10 y se extrae con DCM (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran para proporcionar 0,4 g del compuesto del título, *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Producto intermedio 26: (9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-2-Metil-pirimidin-4-carboxílico



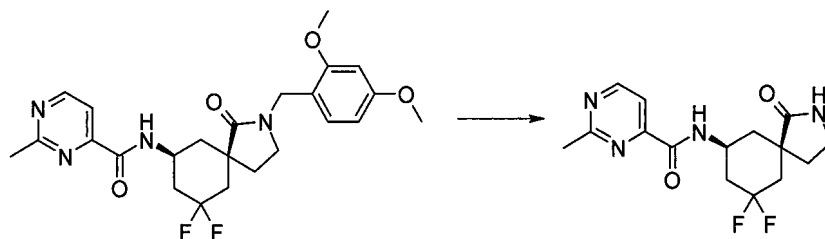
Se prepara el producto intermedio 26 a través del proceso del **Esquema 13**, *supra*, de la siguiente manera:

Etapa 1: [2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-Metil-pirimidin-4-carboxílico



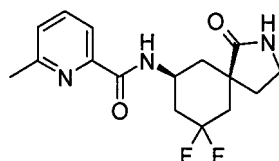
A una solución de ácido 2-metilpiridin-4-carboxílico (171 mg, 1,24 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agrega EDCI (263 mg, 1,69 mmol) y HOBT (152 mg, 1,13 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (400 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche y luego se diluye con CH_2Cl_2 (30 mL). La capa orgánica se lava con NaHCO_3 acuoso saturado y solución salina y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante el sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 12 g; gradiente: 0 a 2% de MeOH (2N NH_3) en CH_2Cl_2 durante 10 min) para proporcionar 0,4 g (70%) del compuesto del título, [2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-Metil-pirimidin-4-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,48–6,43 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,44–4,34 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,25–3,20 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,66–2,53 (m, 1H), 2,37–1,72 (m, 7H). ESI-MS m/z : 475 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: (9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-2-Metil-pirimidin-4-carboxílico



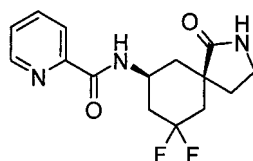
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la síntesis del producto intermedio 18 en la ruta 2 (etapa 2), también se realiza el producto intermedio 18 a una escala de reacción a partir de 0,8 mmol de la [2-(2,4-dimetoxi-bencil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-Il]-amida del ácido *cis*-2-Metil-pirimidin-4-carboxílico, y se obtienen 0,3 g del compuesto del título, el cual se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z : 325 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27: (9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-Il)-amida del ácido *cis*-6-Metil-piridin-2-carboxílico



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la síntesis del producto intermedio 26, también se realiza el producto intermedio 27 a partir de 0,635 mmol de *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona y 0,698 mmol de ácido 2-metilpicolínico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,55 (s, 1H), 4,52–4,36 (m, 1H), 3,44–3,33 (m, 2H), 2,66–2,58 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34–1,64 (m, 7H). ESI-MS m/z : 324 (M+H)⁺.

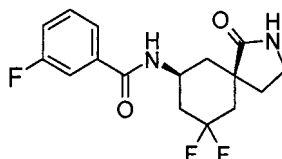
Producto intermedio 28: (9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-Il)-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la síntesis del producto intermedio 26, también se realiza el producto intermedio 19 a

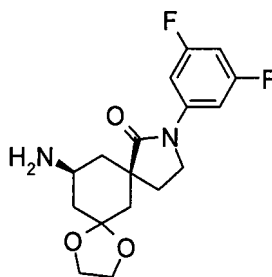
partir de 0,254 mmol de *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona y 0,305 mmol de cloruro de piridin-2-carbonilo. ESI-MS m/z : 310 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 29: *cis*- N-(9,9-Difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-il)-3-fluoro-benzamida



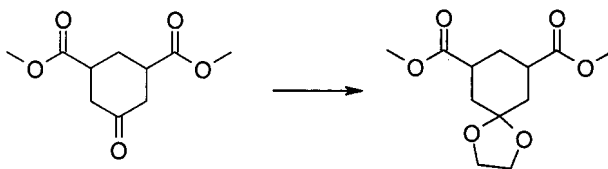
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la síntesis del producto intermedio 26, también se realiza el producto intermedio 29 de 1,29 mmol de *cis*-9-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-7,7-difluoro-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona y 1,6 mmol de cloruro de 3-fluorobenzilo. ESI-MS m/z : 327 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 30: *cis*-13-Amino-9-(3,5-difluoro-fenil)-1,4-dioxo-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-8-ona



Se prepara el producto intermedio 30 a través del proceso del **Esquema 23**, *supra*, de la siguiente manera:

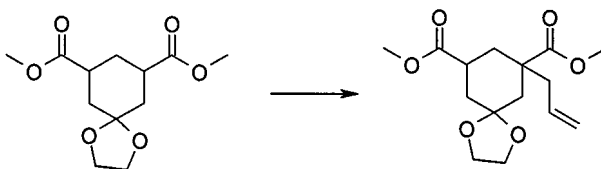
Etapas 1: Éster dimetílico del ácido 1,4-Dioxo-espiro[4.5]decan-7,9-dicarboxílico



Una solución de éster dimetílico del ácido 5-oxociclohexan-1,3-dicarboxílico (22,8 g, 106,4 mmol), etilenglicol (13,3 g, 215 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluenesulfónico (0,22 g, 1,3 mmol) en tolueno (230 mL), en un matraz que cuenta

con una trampa Dean–Stark se calienta bajo reflujo durante 5 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega agua y se extrae la muestra con acetato de etilo. Se separa la capa orgánica, se lava con una solución de NaHCO_3 y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite que luego se trituró con hexano y se dejó en el refrigerador durante la noche. El sólido del precipitado se filtra y se seca al vacío para proporcionar 17,1 (63%) g del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 1,4-Dioxa-espiro[4.5]decan-7,9-dicarboxílico como un sólido blanco. $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 3,95 (m, 4H), 3,7 (s, 6H), 2,72–2,62 (m, 3H), 2,32–2,22 (m, 1H), 2,02–1,96 (m, 2H), 1,6–1,4 (m, 3H).

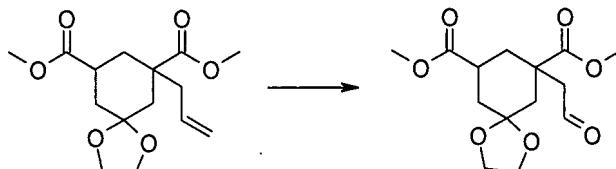
Etapla 2: Éster dimetílico del ácido 7-Alil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7,9-dicarboxílico



Una solución de 1,6 M de hexano de *n*-BuLi (101 mL, 161 mmol) se agrega a THF (300 mL) anhidro agitado a -78°C , seguido de diisopropilamina (16,2 g, 161 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 15 min y a 0°C durante 1 h. La mezcla se vuelve a enfriar a -78°C , se agrega lentamente 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pirimidinona (DMPO) (48 g, 372 mmol), y la suspensión blanca resultante se agita durante 30 min. Se agrega una solución de éster dimetílico del ácido 1,4-dioxaspiro [4.5]decan-7,9-dicarboxílico (32 g, 124 mmol) en THF (100 mL), la solución amarillenta clara se agita durante 30 min, luego se agrega bromuro de alilo (16,6 g, 137 mmol), se dejó entibiar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutraliza con una solución NH_4Cl saturada acuosa y se extrae con acetato de etilo; los extractos orgánicos se combinan y lavan con agua, solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran para proporcionar 40 g de producto del crudo como un aceite viscoso. La purificación mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano – cloroformo – acetato de etilo 8:1:1) proporcionó 23,8 g (65%) del compuesto del título, éster dimetílico del ácido 1-alil-5,5-difluoro-ciclohexan-

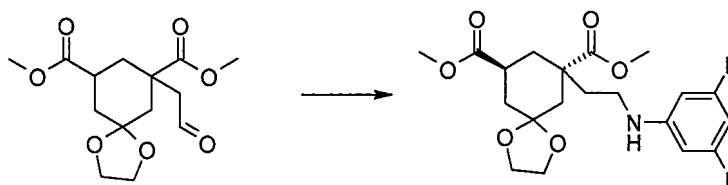
1,3-dicarboxílico como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ : 5,7–5,6 (m, 1H), 5,10–5,00 (m, 2H), 4,0–3,8 (m, 4H), 3,68 (s, 6H), 3,08–2,98 (m, 1H), 2,5–2,3 (m, 2H), 2,15–2,08 (m, 1H), 1,98–1,92 (m, 1H), 1,65–1,58 (m, 1H), 1,45–1,38 (m, 1H), 1,28–1,18 (m, 1H). ES MS: 299,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Etapla 3: Éster dimetílico del ácido *trans*- 7-(2-Oxo-etil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7,9-dicarboxílico**



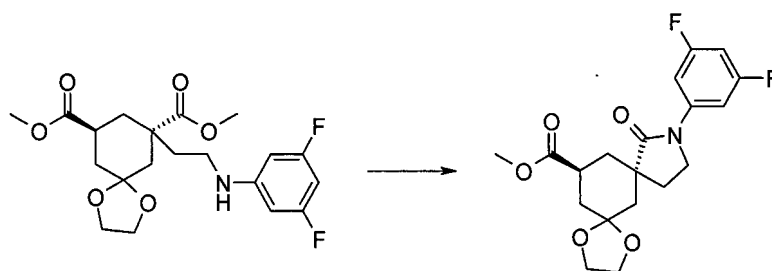
reutilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 3 para el producto intermedio 2, empezando por el éster dimetílico del ácido 1-alil-5,5-difluoro-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (5,00 g, 16,8 mmol), se obtienen 5,5 g del compuesto del título, el cual se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78–9,69 (m, 1H), 4,04–3,68 (m, 10 H), 3,26–3,15 (m, 1H), 2,78–1,31 (m, 8H).

15 **Etapla 4: Éster dimetílico del ácido *trans*- 7-[2-(3,5-Difluoro-fenilamino)-etil]-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-7,9-dicarboxílico**



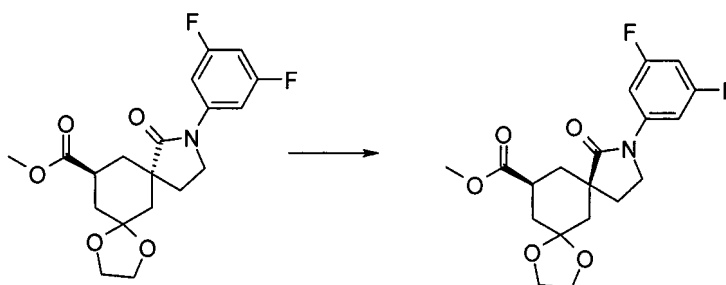
Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 4 para el producto intermedio 2, empezando por el éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (1,80 g, 5,99 mmol) y 3,5-difluoroanilina (0,772 g, 5,98 mmol), se obtienen 0,835 g (75%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,23 (br, 3H), 4,04–3,74 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,29–2,97 (m, 3H), 2,62–1,18 (m, 6H). ESI-MS m/z : 414 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapla 5: Éster metílico del ácido *trans*-9-(3,5-Difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-13-carboxílico



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 4 del producto intermedio 2, empezando por el éster dimetílico del ácido *trans*-5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (0,835 g, 2,02 mmol), se obtienen 0,7 g (99%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38–7,30 (m, 2H), 6,64–6,57 (m, 1H), 3,98–3,91 (m, 4H), 3,81–3,67 (m, 5H), 3,32–3,23 (m, 1H), 2,41–1,63 (m, 8H). ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺.

Etapa 6: Éster metílico del ácido *cis*-9-(3,5-Difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-13-carboxílico

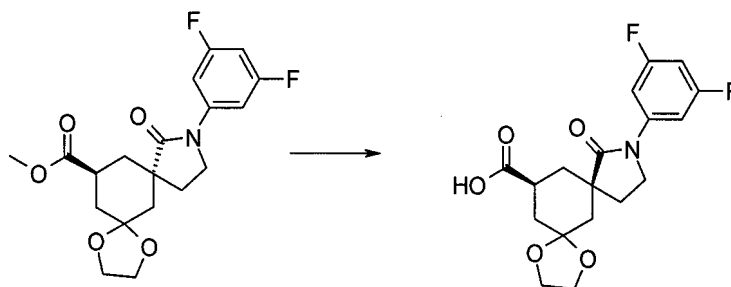


10

A una solución de éster metílico del ácido *trans*-9-(3,5-Difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-13-carboxílico (0,68 g, 1,78 mmol) en THF (10 mL) se agrega NaH (60% en aceite mineral, 93 mg, 2,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se enfría a 0 °C, y se neutraliza con hielo. Se extrae la capa acuosa con EtOAc (3x20 mL). La capa orgánica combinada se lava con solución salina y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (gradiente: 0 a 50% EtOAc en hexanos) proporciona 0,553 g (81%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32–7,27 (m, 2H), 6,63–6,56 (m, 1H), 3,99–3,69 (m, 4H), 3,74–3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,82–2,72 (m, 1H), 2,44–2,35 (m, 1H), 2,16–1,60 (m, 7H). ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺.

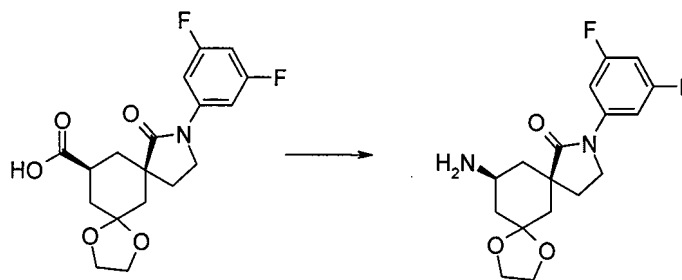
20

Etapa 7: Ácido *cis*-9-(3,5-Difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-13-carboxílico



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la etapa 5 para el producto intermedio 2, empezando por el éster metílico del ácido *cis*-9-(3,5-Difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-13-carboxílico (0,553 g, 1,45 mmol), se obtienen 0,447 g (84%) del compuesto del título. Se utiliza sin purificación adicional. ESI-MS m/z : 368 ($M+H$)⁺.

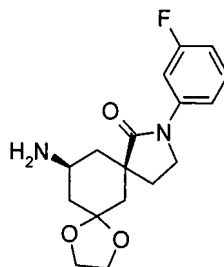
Etapas 8: *cis*-13-Amino-9-(3,5-difluoro-fenil)-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-8-ona



A una solución de ácido *cis*-9-(3,5-Difluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3] tetradecan-13-carboxílico (0,447 g, 1,22 mmol) en tolueno (15 mL) se agrega trietilamina (0,24 mL, 1,58 mmol), seguido por la adición de difenil fosforil azida (0,31 mL, 1,46 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calienta a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, luego se agrega alcohol bencílico (0,263 g, 2,43 mmol). La mezcla resultante se calienta a 90 °C durante la noche. El disolvente se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (0 a 70% EtOAc en hexanos) para proporcionar 0,4 g de producto intermedio protegido de Cbz, el cual se disuelve en MeOH (80 mL) y se pasa a través de H-cube® (Pd/C 10%, 10 bar, 25 °C, velocidad de flujo 0,5 mL/min). La mezcla resultante se concentra para proporcionar 0,3 g (70% durante 2 etapas) del compuesto del título. Se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-

7,28 (m, 2H), 6,65–6,58 (m, 1H), 4,04–3,91 (m, 4H), 3,78–3,69 (m, 2H), 3,40–3,29 (m, 1H), 2,45–1,37 (m, 8H). ESI-MS m/z : 339 (M+H)⁺.

Producto intermedio 31: *cis*-13-Amino-9-(3-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3]tetradecan-8-ona

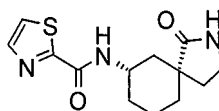


5

Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la síntesis del producto intermedio 30, también se realiza el producto intermedio 31 a partir de 9,30 mmol del ácido *cis*-9-(3-fluoro-fenil)-8-oxo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.1.4.3] tetradecan-13-carboxílico. ESI-MS m/z : 321 (M+H)⁺.

10

Producto intermedio 32: (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico

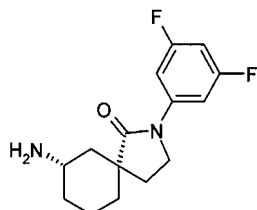


En un frasco se agrega el producto intermedio 10 (90 mg, 0,2 mmol), trietilamina (76 mg, 0,75 mmol) y cloruro de metileno (5,0 mL). La mezcla se enfría en baño de hielo. Luego se agrega cloruro de tiazol-2-carbonilo (56 mg, 0,38 mmol). Después de agitar durante 2 hrs, la mezcla se lava con bicarbonato de sodio saturado, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar [2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido tiazol-2-carboxílico (60 mg, 60%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,69–7,79 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,04–7,10 (m, 1H), 6,38–6,46 (m, 2H), 4,35–4,50 (m, 2H), 4,00–4,18 (m, 1H), 3,79 (s 3H), 3,78 (s, 3H), 3,12–3,20 (m, 2H), 1,24–2,05 (m, 10H). ESI-MS m/z : 429 (M+H)⁺. El residuo obtenido anteriormente se trata con TFA (1,0 mL), y se calienta a 60°C durante 3 hrs. La mezcla se divide en diclorometano y bicarbonato de sodio saturado, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-tiazol-

25

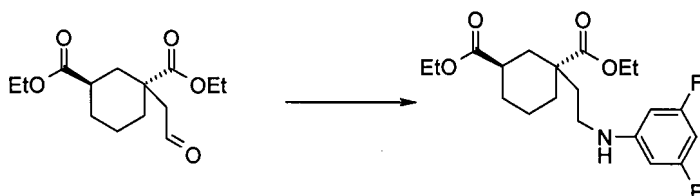
2-carboxílico. ESI-MS m/z : 280 ($M+H$)⁺ (Método A, RT: 0,57). Se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 33: Sal del ácido clorhídrico de *cis*-7-Amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



5

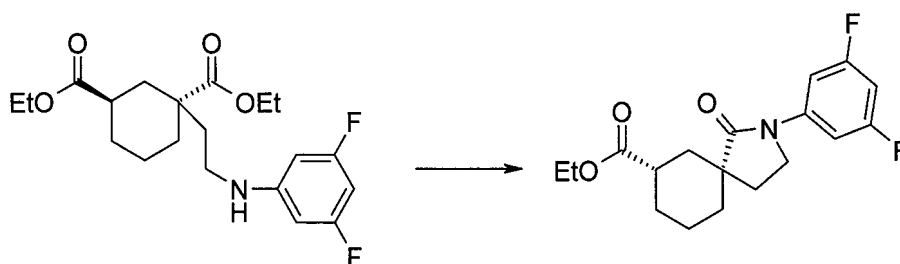
Etapa 1: Éster dietílico del ácido *trans*-1-[2-(3,5-Difluorofenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico



A una solución de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (86,4 g, 320 mmol) en 1,2-dicloroetano (640 mL) se agrega ácido acético (3,66 mL, 64,0 mmol) seguido por la adición lenta de una solución de 3,5-difluoroanilina (57,8 g, 448 mmol) en 1,2-dicloroetano (320 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se enfría a 0 °C, se agrega en forma de porción triacetoxiborohidruro de sodio (94,8 g, 447 mmol), y se continua la agitación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se enfría a 0 °C y se neutraliza con hielo triturado y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca con Na₂SO₄ y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/EtOAc: 4/1) para proporcionar 110,8 g (90%) del compuesto del título como aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,85 – 6,23 (m, 4 H), 4,01 – 4,24 (m, 4 H), 3,81 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,97 – 3,21 (m, 2 H), 2,36 – 2,56 (m, 2 H), 2,24 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 1,62 – 2,03 (m, 4 H), 1,02 – 1,42 (m, 8 H).

Etapa 2: Éster etílico del ácido *cis*-2-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico



A una solución fría (0 °C) de éster dietílico del ácido *trans*-1-[2-(3,5-Difluorofenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (110,8 g, 289 mmol) en etanol (725 mL), se agrega hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 34,7 g, 867 mmol) en forma de gotas, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h, luego se somete a reflujo durante 15 h. La mezcla resultante se concentra al vacío a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se enfría a 0 °C y se trata con una solución de HCl 6 N hasta pH ~4. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/EtOAc: 3/1) para proporcionar 32,7 g (33,5%) del compuesto del título como una goma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,38 (m, 2 H), 6,59 (tt, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1 H), 4,12 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,66 – 3,80 (m, 2 H), 2,27 – 2,50 (m, 0 H), 1,95 – 2,14 (m, 4 H), 1,77 – 1,94 (m, 3 H), 1,62 – 1,76 (m, 1 H), 1,34 – 1,53 (m, 2 H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

Junto con el éster etílico del ácido *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico, éster etílico del ácido *trans*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (12,5 g, 13%), ácido *cis*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (11,0 g, 12%) y ácido *trans*-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (7,97 g, 9%) se aíslan, también todas las gomas amarillas.

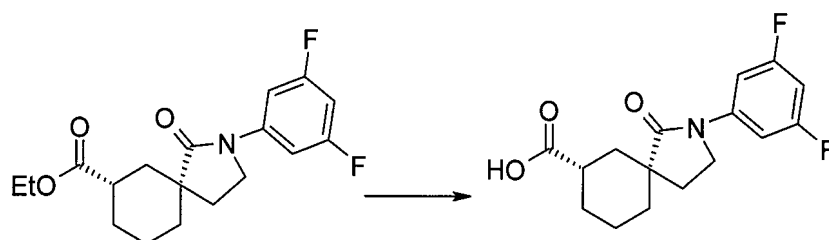
Éster etílico del ácido *trans*-2-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,33 (m, 2 H), 6,52 – 6,64 (m, 1 H), 4,12 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,65 – 3,76 (m, 2 H), 3,10 – 3,26 (m, 1 H), 2,10 – 2,19 (m, 1 H), 1,84 – 2,08 (m, 5 H), 1,52 – 1,75 (m, 2 H), 1,28–1,50 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

Ácido *cis*-2-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 – 7,36 (m, 2 H), 6,52 – 6,67 (m, 1 H), 3,66 – 3,81

(m, 2 H), 2,34 – 2,52 (m, 1 H), 2,00 – 2,18 (m, 3 H), 1,78 – 1,99 (m, 3 H), 1,32 – 1,76 (m, 4 H).

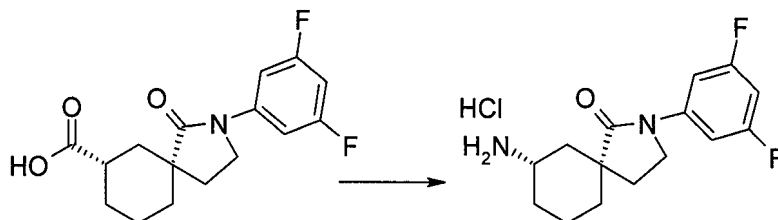
Ácido *trans*-2-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 – 7,37 (m, 2 H), 6,58 (tt, $J = 8,8, 2,34$ Hz, 1 H), 3,60 – 3,81 (m, 2 H), 3,13 – 3,37 (m, 1 H), 2,19 (dd, $J = 13,5, 4,10$ Hz, 1 H), 1,84 – 2,12 (m, 5 H), 1,16 – 1,78 (m, 4 H).

Etapla 3: Ácido *cis*-2-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico.



A una solución de éster etílico del ácido *cis*-2-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (31,7 g, 94,0 mmol) en THF (376 mL) y agua (376 mL) se agrega hidróxido de litio anhidro sólido, (22,5 g, 9,40 mmol). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 h, luego se enfría a 0 °C, se trata con HCl 4 N hasta pH ~ 5 (adición lenta), y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca con Na_2SO_4 y se concentra al vacío para proporcionar 27,8 g del compuesto del título como una goma pegajosa, la cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ 7,22 – 7,36 (m, 2 H), 6,52 – 6,67 (m, 1 H), 3,66 – 3,81 (m, 2 H), 2,34 – 2,52 (m, 1 H), 2,00 – 2,18 (m, 3 H), 1,78 – 1,99 (m, 3 H), 1,32 – 1,76 (m, 4 H).

Etapla 4: Sal HCl de *cis*-7-Amino-2-(3,5-difluorofenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (Ref.: 09-057-7).

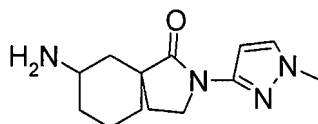


A una suspensión de ácido *cis*-2-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (5,53 g, 17,9 mmol) en tolueno (90 mL) a temperatura

ambiente, se agrega trietilamina (2,98 mL, 21,4 mmol), seguido por difenilfosforil azida (3,86 mL, 17,9 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Luego de que se calienta la mezcla de reacción a 90 °C durante 3,5 h, se enfría a 0 °C, se trata con HCl 6 N (10 mL, adición lenta!), y la agitación se continúa a
 5 temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado blanco resultante se filtra, se lava con tolueno y se seca al vacío para proporcionar 5,05 g (89%) del compuesto del título como un blanco sólido.

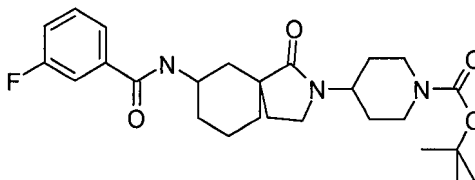
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 – 7,54 (m, 2 H), 7,00 (tt, *J* = 9,2, 2,30 Hz, 1 H), 3,73 – 3,81 (m, 2 H), 3,04 – 3,17 (m, 1 H), 1,87 – 2,20 (m, 3 H), 1,83 (d, *J* =
 10 11,7 Hz, 1 H), 1,68 – 1,78 (m, 1 H), 1,63 (t, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 1,39 – 1,57 (m, 2 H), 1,22 – 1,38 (m, 2 H), MS: *m/z* 281,19 (M+H)⁺. HPLC: 96,45%. Análisis: calculado para C₁₅H₁₈N₂O.HCl .0,65 H₂O: C, 54,85; H, 6,23; N, 8,53. Encontrado: C, 54,84; H, 6,06; N, 8,79.

**Producto intermedio 34: 7-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-aza-
 15 espiro[4.5]decan-1-ona**

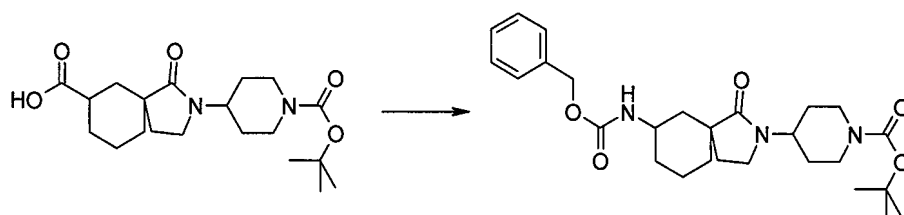


Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en el producto intermedio 33, se realiza la sal del ácido clorhídrico del producto intermedio 34 a partir de 3,7 mmol de éster dietílico del ácido *trans*-1-(2-oxo-etil-ciclohexan-
 20 1,3-dicarboxílico y 3,7 mmol de 1-metil-1H-pirazol-3-amina. La sal del ácido clorhídrico del producto intermedio 34 se basifica con hidróxido de sodio para proporcionar el compuesto del título que es una mezcla de dos diastereómeros (*cis/trans*: 7/2; mediante LC-MS método E, el primer pico con RT de 1,06 min se designa como *cis*, y el segundo pico con RT de 1,10 min se designa como *trans*.).
 25 ESI-MS *m/z*: 249 (M+H)⁺. Se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio 35: Éster terc-butilico del ácido 4-[7-(3-Fluoro-benzoilamino)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-il]-piperidin-1-carboxílico

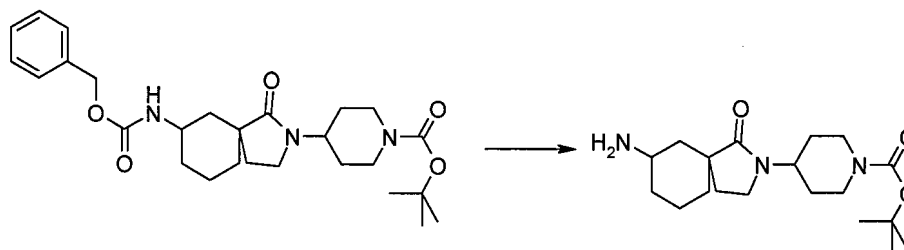


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(7-Benciloxycarbonilamino-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-il)-piperidin-1-carboxílico



Utilizando los mismos procedimientos experimentales que se describen en la
 5 síntesis del producto intermedio 10, se realiza el ácido 2-(1-terc-Butoxicarbonil-
 piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-7-carboxílico (mezcla de
 diastereómeros *cis* y *trans*) a partir de 7,40 mmol de éster dietílico del ácido 1-(2-
 oxo-etil)-ciclohexan-1,3-dicarboxílico y 7,40 mmol de 4-amino-1-Boc-piperidina.
 Se disuelve ácido 2-(1-terc-Butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-
 10 espiro[4.5]decan-7-carboxílico (1,24 g, 3,25 mmol) en tolueno (20,0 mL), se agrega
 trietilamina (0,54 mL, 3,90 mmol), seguido por la adición de ácido difenilfosfónico
 (0,70 mL, 3,25 mmol). La mezcla se agita a ta durante 1,5 hrs, y luego se calienta a
 90 °C durante 2 hrs. Se agrega alcohol bencílico (2,0 mL, 19,5 mmol), y la mezcla se
 calienta a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfría, se concentra bajo presión
 15 reducida para proporcionar 0,85 g (54%) del compuesto del título, el cual es una
 mezcla de dos diastereómeros (*cis/trans*: 1/1; mediante LC-MS método C, el primer
 pico con RT de 1,56 min se designa como *cis*, y el segundo pico con RT de 1,59 min
 se designa como *trans*). ESI-MS m/z: 486 (M+H)⁺.

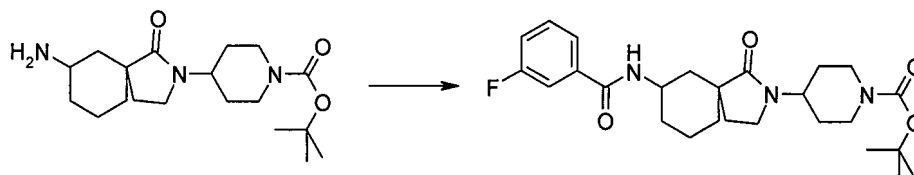
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(7-Amino-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-il)-piperidin-1-carboxílico



Se agita éster terc-butílico del ácido 4-(7-Benciloxycarbonilamino-1-oxo-2-
 aza-espiro[4.5]dec-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,75 g, 1,54 mmol) en metanol
 (50,0 mL) bajo hidrógeno a 50 psi y ta durante 2,5 hrs. El catalizador se filtra

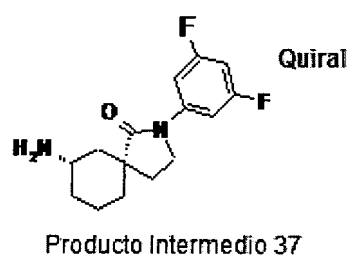
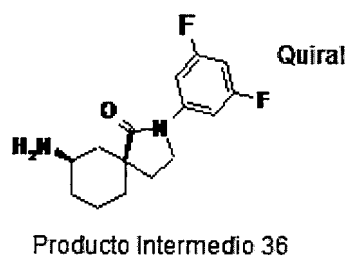
completamente y el filtrado se concentra para proporcionar 0,42 g (77%) del compuesto del título. LC-MS (método C): RT: 0,94 min; ESI-MS m/z: 352 (M+H)⁺. Se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[7-(3-Fluoro-benzoilamino)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-il]-piperidin-1-carboxílico



Se agita éster terc-butílico del ácido 4-(7-Amino-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,20g, 0,57 mmol), ácido 3-fluorobenzoico (0,080 g, 0,56 mmol), BOP (0,252 g, 0,57 mmol), y trietilamina (0,115 g, 1,14 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) a ta durante la noche. La mezcla se concentra, y el residuo resultante se purifica con cromatografía (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título, el cual es una mezcla de dos diastereómeros (*cis/trans*: 3/2; mediante LC-MS método C, el primer pico con RT de 1,47 min se designa como *cis*, y el segundo pico con RT de 1,50 min se designa como *trans*). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,5 (s, 0,6 H), 7,60–7,68 (m, 1H), 7,36–7,50 (m, 2H), 7,14–7,20 (m, 1H), 5,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,4 H), 4,55–4,65 (m, 0,4 H), 4,04–4,38 (m, 3,6H), 3,20–3,30 (m, 2H), 2,71–2,86 (m, 2H), 1,28–2,25 (m, 23H). ESI-MS m/z: 474 (M+H)⁺.

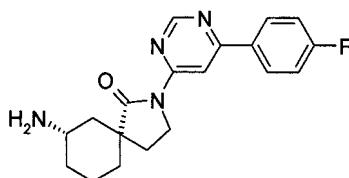
Productos intermedios 36 y 37: (5*R*,7*R*)-7-Amino-2-(3, 5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona y (5*S*,7*S*)-7-Amino-2-(3, 5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



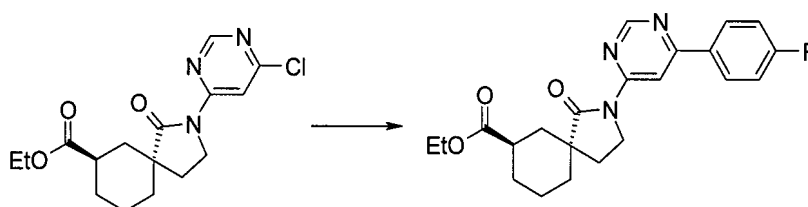
El producto intermedio 33 racémico (diastereómero *cis*) (650 mg) se resuelve mediante HPLC (columna: Chiralpak[®] IC (Chiral Technologies, Inc.), 150x30 mm, tamaño de partícula 5 μM; fase móvil: 30% de isopropanol, 70% de CO₂; velocidad

de flujo: 100 g/min; UV a 254 nm) para proporcionar dos enantiómeros. El primer pico (RT: 3,18 min) del HPLC quiral se designa como (5*S*, 7*S*)-7-amino-2-(3,5-difluorofenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (270 mg), y el segundo pico (RT: 6,92 min) del HPLC quiral se designa (5*R*, 7*R*)-7-Amino-2-(3,5-difluorofenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (250 mg).

Producto intermedio 38: *cis*-7-Amino-2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona



Etapas 1-4: *trans*-etil 2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato



Utilizando los procedimientos análogos a los que se describen en la síntesis del producto intermedio 2 (etapas 1 a 4), se realiza *trans*-etil 2-(6-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato a partir de 219 mmol del ácido 1,3-ciclohexancarboxílico.

Etapas 5: *trans*-etil 2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato

A una solución desoxigenada de *trans*-etil 2-(6-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato (6,75 g, 20,03 mmol), ácido 4-fluorobenceborónico (3,35 g, 24,04 mmol) y carbonato de cesio (13 g, 40,06 mmol) en 1,4-dioxano (180 mL) se agrega Pd₂(dba)₃ (1,1 g, 1,2 mmol) y P(^{*t*}Bu)₃ (1M en THF, 2,4 mL, 2,4 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de la masa de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de Celite® y luego se concentra el filtrado. El residuo del crudo se purifica mediante cromatografía de columna combiflash para proporcionar 7,2 g (90,5%) de

trans-etil 2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato. ESI-MS m/z : 398 (M+H)⁺.

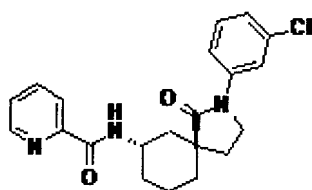
Etapas 6-7: ***cis*-7-Amino-2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona**

- 5 Utilizando los procedimientos análogos a los que se describen en la síntesis del producto intermedio 2 (etapas 5 y 6), se realiza el producto intermedio 38 a partir de 5,03 mmol de *trans*-etil 2-(6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-1-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato. ESI-MS m/z : 341 (M+H)⁺.

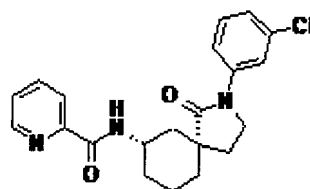
3. Preparación de los Compuestos de la Invención

- 10 A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida y reactivos se obtienen de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO, Estados Unidos) y sus sucursales, y se utilizan sin purificación adicional. A menos que se indique como estereoquímica absoluta, la estereoquímica de los compuestos de la invención se ha designado arbitrariamente cuando se indica, tal como para los compuestos di-fluoro-ciclohexan-espirolactama de la fórmula (I).

Ejemplo 1 y Ejemplo 2: [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-Piridin-2-carboxílico y [2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico ,
 20 **respectivamente**



Ejemplo 1



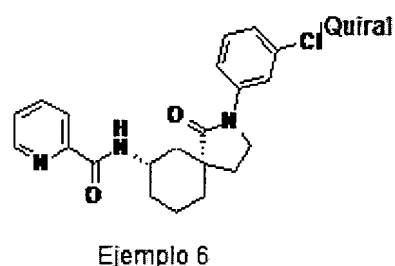
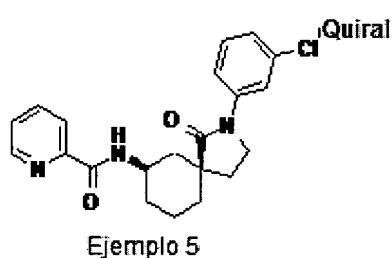
Ejemplo 2

El Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 se preparan a partir del producto intermedio 1 a través del proceso del **Esquema 1**, *supra*, de la siguiente manera:

- Se disuelve 7-Amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,140 g, 0,502 mmol, producto intermedio 1) en CH₂Cl₂ (2,0 mL), ácido picolínico (0,068 g, 0,552 mmol), y se agrega BOP (0,244 g, 0,552 mmol), y trietilamina (0,31 mL, 2,21 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante la

noche y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante TLC preparativa (acetato de hexano/etilo:1/2) para proporcionar dos diastereómeros. El menos polar se designa como *trans*, Ejemplo 1 (0,097 g, 51%), y el polar se designa como *cis*, Ejemplo 2 (0,043 g, 22%). Diastereómero *Trans* (Ejemplo 1): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,54 (ddd, $J = 4,8, 1,7, 1,1$ Hz, 1H), 8,20 (dt, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,84 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 8,3, 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (ddd, $J = 7,9, 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 4,63–4,71 (m, 1H), 3,67–3,80 (m, 2H), 2,32 (dd, $J = 13,3, 4,3$ Hz, 1H), 2,01–2,14 (m, 3H), 1,86–1,92 (m, 1H), 1,70–1,77 (m, 2H), 1,63 (dd, $J = 13,4, 8,6$ Hz, 1H), 1,45–1,58 (m, 2H). ESI-MS m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Cis diastereómero (Ejemplo 2): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (ddd, $J = 4,8, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 8,19 (dt, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 7,7, 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,5, 4,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 4,07–4,18 (m, 1H), 3,74–3,84 (m, 2H), 2,23–2,30 (m, 1H), 2,09–2,19 (m, 2H), 1,88–1,98 (m, 2H), 1,69–1,79 (m, 2H), 1,65–1,65 (m, 2H), 1,34–1,44 (m, 1H). ESI-MS m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 5 y Ejemplo 6: [(5*R*,7*R*)-2-(3-Cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico y [(5*S*,7*S*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico



El Ejemplo racémico 2 (30 mg) se resuelve mediante HPLC (columna: Chiralpak[®] AD (Diacel), 250x20 mm; fase móvil: 20% de isopropanol, 79,9% de hexano, 0,1% de dietilamina; Velocidad de Flujo: 14 mL/min; UV at 254 nm) para proporcionar dos enantiómeros. El primer pico del HPLC quiral se designa como Ejemplo 5, [(5*R*, 7*R*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]-dec-7-il]amida del

ácido piridin-2-carboxílico (8 mg), y el segundo pico del HPLC quiral se designa como Ejemplo 6, [(5S, 7S)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]-dec-7-il]amida del ácido piridin-2-carboxílico (7 mg).

Ejemplo 5: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (ddd, $J = 4,8, 1,7, 1,0$ Hz, 1H),
5 8,19 (dt, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H),
7,73 (t, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 7,7, 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,5,$
4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 4,07–
4,18 (m, 1H), 3,74–3,84 (m, 2H), 2,23–2,30 (m, 1H), 2,09–2,19 (m, 2H), 1,88–1,98
(m, 2H), 1,69–1,79 (m, 2H), 1,65–1,65(m, 2H), 1,34–1,44 (m, 1H). ESI-MS m/z : 384
10 (M+H) $^+$.

Ejemplo 6: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (ddd, $J = 4,8, 1,7, 1,0$ Hz, 1H),
8,19 (dt, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H),
7,73 (t, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 7,7, 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,5,$
4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 4,07–
15 4,18 (m, 1H), 3,74–3,84 (m, 2H), 2,23–2,30 (m, 1H), 2,09–2,19 (m, 2H), 1,88–1,98
(m, 2H), 1,69–1,79 (m, 2H), 1,65–1,65(m, 2H), 1,34–1,44 (m, 1H). ESI-MS m/z : 384
(M+H) $^+$.

En manera análoga a los Ejemplos 1 y 2, se realizan los Ejemplos 3–4 y 12–
14 en la Tabla 1 (a continuación) a partir de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico,
20 ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, ácido pirazin-2-carboxílico, y ácido 1-metil-
1H-pirazol-3-carboxílico disponibles en los comercios, a escalas de reacción a partir
de 0,14 a 0,22 mmol.

En forma similar a los Ejemplos 1 y 2, se realizan los Ejemplos 17–22 en la
Tabla 1 a escalas de reacción a partir de 0,22 mmol del producto intermedio 5 y
25 ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, ácido picolínico, y ácido 6-metil-pirazin-2-
carboxílico disponibles en los comercios

En forma similar a los Ejemplos 1 y 2, también se realiza el Ejemplo 19 en la
Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 7,62 mmol del ácido picolínico disponible
comercialmente y el producto intermedio 6.

30 En forma similar al Ejemplo 1 y 2, se realizan los Ejemplos 7–8 y 23–24 en la
Tabla 1 a escalas de reacción a partir de 0,11–0,22 mmol del producto intermedio 7 y

ácido picolínico, ácido 3-clorobenzoico, ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, ácido 3-fluorobenzoico, disponibles comercialmente, respectivamente.

En forma similar al Ejemplo 1 y 2, se realiza el Ejemplo 27 en la Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 1,24 mmol del ácido 3-fluorobenzoico disponible
5 comercialmente y el producto intermedio 8.

Ejemplo 27: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,66–7,55 (m, 3H), 7,41 (dt, $J=5,7, 8,3$ Hz, 1H), 7,23–7,14 (m, 1H), 6,91 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,39–4,24 (m, 1H), 4,18–3,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18–1,47 (m, 10H). ESI-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 En forma similar al Ejemplo 1 y 2, se realizan los Ejemplos 9–11 y 15–16 en la Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 0,19 mmol del producto intermedio 9 y ácido picolínico, ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, ácido 3-fluorobenzoico, y ácido 3-clorobenzoico, disponibles comercialmente, respectivamente.

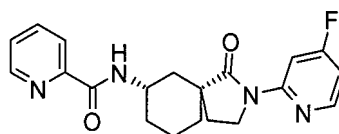
15 Ejemplo 15: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,02–8,04 (m, 1H), 7,89–7,93 (m, 1H), 7,28–7,60 (m, 5H), 7,16–7,22 (m, 1H), 4,23–4,34 (m, 1H), 3,78–3,89 (m, 2H), 1,75–2,27 (m, 7H), 1,50–1,70 (m, 3H). ESI-MS m/z : 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En forma similar a los Ejemplos 1 y 2, se realiza el Ejemplo 158 en la Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 0,2 mmol del producto intermedio 34 y el ácido
20 3-fluorobenzoico disponible comercialmente.

Ejemplo 158: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (bs, 0,8H), 7,60–7,69 (m, 1,6 H), 7,44–7,51 (m, 0,4H), 7,35–7,42 (m, 1H), 7,25–7,29 (m, 1H), 7,13–7,20 (m, 1H), 6,80–6,83 (m, 1H), 5,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,2 H), 4,65–4,75 (m, 0,2H), 4,30–4,40 (m, 0,8H), 3,80–3,95 (m, 5H), 1,35–2,34 (m, 10H). ESI-MS m/z : 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 En forma similar a los Ejemplos 1 y 2, se prepara el Ejemplo 86–88 en la Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 0,81 mmol del producto intermedio 38 y el ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico y ácido 3-fluorobenzoico disponibles en los comercios.

**Ejemplo 30: [2-(4-Fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-
30 aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-Piridin-2-carboxílico**



El Ejemplo 30 se prepara a partir del producto intermedio 21 mediante el proceso del **Esquema 2**, *supra*, de la siguiente manera:

Se coloca (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,22 mmol, producto intermedio 21), 2-cloro-4-fluoropiridina (28,8 mg, 0,219 mmol), carbonato de potasio (60,6 mg, 0,438 mmol), yoduro (I) de cobre (41,7 mg, 0,219 mmol), y (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (31,2 mg, 0,219 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante la noche. La mezcla cruda se enfría a ta y se diluye con DCM (50 mL). La capa orgánica se lava con agua de amoníaco/agua (1:1, 2x15 mL) y solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante el sistema CombiFlash® (cartucho de gel de sílice de 4 g; gradiente: 0 a 40% de acetato de etilo en DCM) para proporcionar 24 mg (30%) del compuesto del título, [2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-Piridin-2-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (ddd, *J* = 1,0, 1,7, 4,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (dt, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,06 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (td, *J* = 6,0, 2,3 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 7,8, 5,7, 2,3 Hz, 1H), 3,97–4,20 (m, 3H), 2,09–2,27 (m, 3H), 1,56–2,01 (m, 6H), 1,33–1,46 (m, 1H). ESI-MS *m/z*: 369 (M+H)⁺.

En una forma análoga al Ejemplo 30, se realizan los Ejemplos 31–32, 34, y 63–64 en la Tabla 1 (a continuación) a escalas de reacción a partir de 0,21–0,49 mmol del producto intermedio 18 y haluros de heteroarilo; 2-cloro-5-fluoropiridina, 2-cloro-4-fluoropiridina, 2-cloro-4-metilpirimidina, 5-bromo-2-metilpiridina, y 3-bromo-5-fluoropiridina, disponibles comercialmente, respectivamente.

Ejemplo 31: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (dd, *J* = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 8,24–8,31 (m, 1H), 8,22 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 9,2, 7,7, 3,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,96–4,21 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,10–2,28 (m, 3H), 1,58–2,02 (m, 6H), 1,36–1,51 (m, 1H). ESI-MS *m/z*: 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (dd, $J = 8,8, 5,7$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,3, 11,7$ Hz, 1H), 8,12 (br d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (ddd, $J = 7,8, 5,7, 2,3$ Hz, 1H), 3,90–4,12 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,02–2,20 (m, 3H), 1,46–1,94 (m, 6H), 1,27–1,41 (m, 1H).

5 ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 34: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,06 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,76–4,01 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,92–2,08 (m, 3H), 1,37–1,84 (m, 6H), 1,19–1,31 (m, 1H). ESI-MS m/z : 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 63: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 2,6, 8,5$ Hz, 1H), 8,11 (br d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,06–4,18 (m, 1H), 3,77–3,88 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,09–2,34 (m, 3H), 1,59–1,99 (m, 6H), 1,33–1,47 (m, 1H). ESI-MS m/z : 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo 64: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (br, 1H), 8,22–8,29 (m, 2H), 8,12 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,06–4,19 (m, 1H), 3,78–3,91 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,10–2,37 (m, 3H), 1,88–1,98 (m, 2H), 1,53–1,84 (m, 4H), 1,34–1,48 (m, 1H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 En una forma similar al Ejemplo 30, se preparan los Ejemplos 35–37 en la Tabla 1 (a continuación) a una escala de reacción a partir de 0,55 mmol del producto intermedio 19 y haluros de heteroarilo disponibles en los comercios; 2-cloro–5-fluoropiridina, 2-cloro–4-fluoropiridina, y 2-cloro–4-metilpirimidina, respectivamente

25 Ejemplo 35: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (dd, $J = 4,1, 9,2$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,57–7,64 (m, 2H), 7,40–7,51 (m, 2H), 7,18–7,25 (m, 1H), 4,28–4,40 (m, 1H), 3,98–4,16 (m, 2H), 2,04–2,22 (m, 2H), 1,81–1,98 (m, 5H), 1,53–1,67 (m, 3H). ESI-MS m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 Ejemplo 36: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (dd, $J = 5,7, 8,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 11,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,47–7,56 (m, 2H), 7,35 (td, $J = 8,1, 5,6$ Hz, 1H), 7,09–7,16 (m, 1H), 6,76 (ddd, $J = 7,8, 5,7, 2,3$ Hz, 1H), 4,18–4,29 (m, 1H), 3,91–4,11 (m, 2H), 1,96–2,13 (m, 2H), 1,71–1,89 (m, 5H), 1,44–1,59 (m, 3H). ESI-MS m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 37: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,57–7,65 (m, 2H), 7,42 (td, $J = 8,1, 5,6$ Hz, 1H), 7,16–7,23 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,27–4,38 (m, 1H), 3,99–4,18 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,04–2,22 (m, 2H), 1,87–1,95 (m, 5H), 1,54–1,68 (m, 3H). ESI–MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 En una forma similar al Ejemplo 30, se prepara el Ejemplo 57 en la Tabla 1 (a continuación) a una escala de reacción a partir de 0,22 mmol del producto intermedio 20 y 2-cloro-5-fluoro-piridina disponible comercialmente.

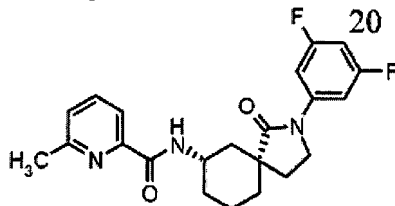
Ejemplo 57: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 9,2, 4,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,08 (br d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 9,2, 7,6, 3,0$ Hz, 1H), 3,95–4,19 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,08–2,24 (m, 3H), 1,58–1,98 (m, 6H), 1,35–1,47 (m, 1H). ESI–MS m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En una forma similar al Ejemplo 30, se preparan los Ejemplos 29, 33 y 74 en la Tabla 1 (a continuación) a escalas de reacción a partir de 0,22–0,44 mmol del producto intermedio 21 y haluros de heteroarilo disponibles en los comercios: 2-cloro-4-metilpirimidina, 2-cloro-5-fluoropiridina, y 3-bromo-5-fluoropiridina, respectivamente.

Ejemplo 33: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55–8,60 (m, 1H), 8,47 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 8,19–8,24 (m, 2H), 8,11 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,89 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,42–7,49 (m, 2H), 3,98–4,21 (m, 3H), 2,11–2,29 (m, 3H), 1,59–2,02 (m, 6H), 1,36–1,48 (m, 1H). ESI–MS m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 74: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56–8,60 (m, 1H), 8,54 (br, 1H), 8,26–8,33 (m, 2H), 8,17–8,22 (m, 1H), 8,07 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,45 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,09–4,21 (m, 1H), 3,81–3,95 (m, 2H), 2,20–2,40 (m, 2H), 2,11–2,18 (m, 1H), 1,90–2,03 (m, 2H), 1,56–1,83 (m, 4H), 1,37–1,49 (m, 1H). ESI–MS m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de 42: [2-(3,5-Difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-Metil-piridin-2-carboxílico



El Ejemplo 42 se prepara a partir del producto intermedio 18 mediante el proceso del **Esquema 2**, *supra*, de la siguiente manera:

Se calienta (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-yl)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico (0,450 g, 1,56 mmol, producto intermedio 18), (1-bromo-3,5-difluoro-benceno (0,363 g, 1,88 mmol), carbonato de potasio (0,649 g, 4,70 mmol) y *N*-*N*'dimetil-etan-1,2-diamina (0,138 g, 1,56 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 mL) en un sintetizador de microondas (Biotage) a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a *ta* y se filtra a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 28–95% en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial entre 40–70% de acetonitrilo entre 0,75–3,4 min para separar las impurezas cercanas a elución. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 39 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences)) para proporcionar 0,120 g (20%) del compuesto del título, [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-yl]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29–7,32 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,59 (tt, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,06–4,16 (m, 1H), 3,71–3,81 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,23–2,30 (m, 1H), 2,10–2,19 (m, 2H), 1,88–1,96 (m, 2H), 1,78 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,68–1,76 (m, 1H), 1,54–1,65 (m, 2H), 1,35–1,45 (m, 1H). ESI-MS *m/z*: 400 (M+H)⁺.

El Ejemplo racémico 42 (220 mg, acumulado al repetir la reacción antes mencionada una vez más) se resuelve mediante HPLC (columna: Chiralpak® AD, 250x20 mm; fase móvil: 25% de isopropanol, 75% de hexano; Velocidad de Flujo: 14 mL/min; UV a 254 nm) para proporcionar dos enantiómeros. El primer pico del HPLC quiral se designa como Ejemplo 67, [(5*R*, 7*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]-dec-7-yl]amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (106 mg), y el segundo pico del HPLC quiral se designa como Ejemplo 81, [(5*S*, 7*S*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]-dec-7-yl]amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (93 mg).

Ejemplo 67: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29–7,32 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,59 (tt, $J = 8,8$, 2,2 Hz, 1H), 4,06–4,16 (m, 1H), 3,71–3,81 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,23–2,30 (m, 1H), 2,10–2,19 (m, 2H), 1,88–1,96 (m, 2H), 1,78 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H),
5 1,68–1,76 (m, 1H), 1,54–1,65 (m, 2H), 1,35–1,45 (m, 1H). ESI–MS m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 81: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29–7,32 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,59 (tt, $J = 8,8$, 2,2 Hz, 1H), 4,06–4,16 (m, 1H), 3,71–3,81 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,23–2,30 (m, 1H), 2,10–2,19 (m, 2H), 1,88–1,96 (m, 2H), 1,78 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H),
10 1,68–1,76 (m, 1H), 1,54–1,65 (m, 2H), 1,35–1,45 (m, 1H). ESI–MS m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En una forma similar al Ejemplo 42, se realizan los Ejemplos 43–52 y 71–72 en la Tabla 1 (a continuación) a escalas de reacción a partir de 0,07–1,56 mmol del producto intermedio 18 y 6-bromo-piridin-2-carbonitrilo, 1-fluoro-4-yodo-benceno, 2-bromo-piridina, bromobenceno, 1-yodo-3-metilbenceno, 2-bromo-4-
15 metilpiridina, 2-bromo-5-metilpiridina, 2-bromo-3-metilpiridina, 1-fluoro-2-yodobenceno, 4-bromo-2-metilpiridina, 3-bromo-5-metilpiridina, y 1-bromo-3-metoxibenceno, disponibles comercialmente, respectivamente.

Ejemplo 43: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (dd, $J=0,8$, 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,00–7,96 (m, 1H), 7,79 (dd, $J=7,4$, 8,7 Hz, 1H), 7,71 (t, $J=7,7$ Hz, 1H),
20 7,43 (dd, $J=0,8$, 7,4 Hz, 1H), 7,29–7,25 (m, 1H), 4,18–3,97 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,28–1,34 (m, 10H). ESI–MS m/z : 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 44: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57–7,63 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,02–7,08 (m, 2H), 4,06–4,17 (m, 1H), 3,74–3,83 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,22–2,30 (m,
25 1H), 2,10–2,19 (m, 2H), 1,86–1,97 (m, 2H), 1,54–1,83 (m, 4H), 1,34–1,45 (m, 1H). ESI–MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 45: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,38–8,35 (m, 1H), 8,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,74–7,66 (m, 2H), 7,26 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,06–7,01 (m, 2H), 4,18–3,97 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,28–1,34 (m,
30 10H). ESI–MS m/z : 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 46: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67–7,62 (m, 2H), 7,39–7,34 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17–7,11 (m, 1H), 4,18–4,06 (m, 1H), 3,87–3,76 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,30–1,33 (m, 10H). ESI–MS m/z : 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Ejemplo 47: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28–7,22 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,18–4,06 (m, 1H), 3,86–3,74 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28–1,34 (m, 10H). ESI–MS m/z : 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 48: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,89–6,85 (m, 1H), 4,19–3,97 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,24–1,33 (m, 10H). ESI–MS m/z : 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En una forma similar a los Ejemplos 67 y 81, se realizan los Ejemplos 25, 28, 73, 80, 82, 95, 147, 148, 152, y 156 en la Tabla 1 (a continuación) se separan de sus correspondientes racematos: Ejemplo 19, 27, 31, 44, 76, 78, 65, 58, 84, y 41 mediante HPLC quirál, respectivamente.

20 Ejemplo 25: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,54–8,56 (m, 1H), 8,16–8,19 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,84 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 11,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,40–7,44 (m, 1H), 7,28–7,37 (m, 2H), 6,81–6,87 (m, 1H), 4,07–4,18 (m, 1H), 3,74–3,85 (m, 2H), 2,23–2,30 (m, 1H), 2,08–2,19 (m, 2H), 1,87–1,98 (m, 2H), 1,55–1,80 (m, 4H), 1,34–1,44 (m, 1H). ESI–MS m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Ejemplo 28: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,66–7,55 (m, 3H), 7,41 (dt, $J = 5,7, 8,3$ Hz, 1H), 7,23–7,14 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,39–4,24 (m, 1H), 4,18–3,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18–1,47 (m, 10H). ESI–MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 Ejemplo 73: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (dd, $J = 4,0, 9,3$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,16 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 (ddd, $J = 9,2, 7,7, 3,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,97–4,21 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,11–2,28 (m, 3H), 1,56–2,01 (m, 6H), 1,35–1,48 (m, 1H). ESI–MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 80: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57–7,63 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,02–7,08 (m, 2H), 4,06–4,17 (m, 1H), 3,74–3,83 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,22–2,30 (m, 1H), 2,10–2,19 (m, 2H), 1,86–1,97 (m, 2H), 1,54–1,83 (m, 4H), 1,34–1,45 (m, 1H).
5 ESI-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 82: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,28–7,34 (m, 2H), 6,59 (tt, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 4,07–4,17 (m, 1H), 3,73–3,82 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,06–2,28 (m, 3H), 1,89–1,96 (m, 2H), 1,55–1,85 (m, 4H), 1,37–1,48 (m, 1H). ESI-MS m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
10 Ejemplo 95: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,20 (bs, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,54–7,59 (m, 1H), 7,49–7,52 (m, 1H), 7,30–7,34 (m, 2H), 6,84–6,90 (m, 1H), 4,28–4,38 (m, 1H), 3,76–3,90 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,14–2,23 (m, 1H), 1,82–2,12 (m, 6H), 1,48–1,64 (m, 3H). ESI-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 147: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,80–7,86 (m, 2H), 7,06–7,15 (m, 3H), 4,23–4,33 (m, 1H), 3,94–4,16 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,04–2,20 (m, 2H), 1,75–1,96 (m, 5H), 1,49–1,65 (m, 3H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
15

Ejemplo 148: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67–7,71 (m, 1H), 7,43–7,47 (m, 1H), 7,28–7,39 (m, 2H), 4,21–4,32 (m, 1H), 3,94–4,15 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,04–2,19 (m, 2H), 1,76–1,98 (m, 5H), 1,47–1,66 (m, 3H). ESI-MS m/z : 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
20

Ejemplo 152: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,16–8,19 (m, 1H), 7,60–7,63 (m, 1H), 7,55–7,59 (m, 1H), 7,29–7,35 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,19–4,29 (m, 1H), 4,07–4,15 (m, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04–2,22 (m, 2H), 1,85–2,04 (m, 3H), 1,71–1,81 (m, 2H), 1,39–1,65 (m, 3H). ESI-MS m/z : 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
25

Ejemplo 156: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,18–4,02 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,28–1,33 (m, 10H). ESI-MS m/z : 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
30

En una forma similar al Ejemplo 42, se realizan los Ejemplos 26, 53, 130, 132–136, 138–139, y 142 en la Tabla 1 (a continuación) a escalas de reacción a partir de 0,03–1,0 mmol del producto intermedio 19 y haluros de heteroarilo disponibles en los comercios: 2-bromo-piridin, 6-bromo-piridin-2-carbonitrilo, 1-yodo-3-metoxi-benceno, (3-yodo-fenil)-dimetil-amina, 1-yodo-4-metoxi-benceno, 4-[3-(3-bromo-fenil)-propil]-morfolina, 1-bromo-3-fluoro-5-metoxi-benceno, 2-(3-yodo-fenoxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona, (4-yodo-fenil)-dimetil-amina, 2-bromo-tiazol, y 3-fluoro-5-yodo-benzonitrilo, respectivamente.

Ejemplo 130: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05–7,83 (m, br, 1H), 7,66–7,58 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,42–7,35 (m, 1H), 7,27–7,23 (m, 1H), 7,20–7,13 (m, 1H), 7,10–7,05 (m, 1H), 6,74–6,70 (m, 1H), 4,39–4,28 (m, 1H), 3,91–3,74 (m, 5H), 2,22–1,46 (m, 10H), ESI-MS m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 132: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (s, br, 1H), 7,71–7,60 (m, 2H), 7,40–7,32 (m, 2H), 7,24–7,11 (m, 2H), 6,73–6,67 (m, 1H), 6,58–6,53 (m, 1H), 4,41–4,30 (m, 1H), 3,93–3,73 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,19–2,45 (m, 10H). ESI-MS m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 133: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08–7,86 (m, 1H), 7,65–7,57 (m, 2H), 7,53–7,48 (m, 2H), 7,41–7,35 (m, 1H), 7,19–7,13 (m, 1H), 6,92–6,88 (m, 2H), 4,40–4,27 (m, 1H), 3,87–3,70 (m, 5H), 2,21–1,46 (m, 10H). ESI-MS m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 134: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96–7,75 (m, 1H), 7,68–7,55 (m, 3H), 7,46–7,27 (m, 3H), 7,24–7,11 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,44–4,26 (m, 1H), 3,97–3,65 (m, 6H), 2,77–1,47 (m, 20H). ESI-MS m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 135: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82–7,55 (m, 3H), 7,45–7,34 (m, 1H), 7,22–7,13 (m, 2H), 7,04–6,95 (m, 1H), 6,49–6,39 (m, 1H), 4,39–4,24 (m, 1H), 3,87–3,71 (m, 5H), 2,24–1,46 (m, 10H). ESI-MS m/z : 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 136: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93–7,71 (m, br, 1H), 7,66–7,56 (m, 2H), 7,43–7,35 (m, 2H), 7,28–7,26 (m, 1H), 7,22–7,13 (m, 2H), 6,79–6,75 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,36–4,25 (m, br, 1H), 3,90–3,74 (m, 2H), 3,51 (t, $J = 6,8\text{ Hz}$, 4H), 2,22–1,48 (m, 14H). ESI-MS m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 138: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50–8,07 (m, br, 1H), 7,69–7,60 (m, 2H), 7,48–7,34 (m, 3H), 7,21–7,13 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H), 4,43–4,29

(m, 1H), 3,91–3,67 (m, 2H), 2,95 (m, 6H), 2,22–1,46 (m, 10H). ESI-MS m/z : 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 139: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65–7,56 (m, 2H), 7,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 2H), 7,22–7,16 (m, 1H), 7,05– (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,39–4,29 (m, 1H), 4,24–4,05 (m, 2H), 2,32–2,12 (m, 2H), 1,98–1,55 (m, 8H). ESI-MS m/z : 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 142: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89–7,84 (m, 1H), 7,75 (s, br, 1H), 7,59–7,52 (m, 2H), 7,46–7,38 (m, 1H), 7,23–7,07 (m, 3H), 4,32–4,20 (m, 1H), 3,85–3,77 (m, 2H), 2,30–1,45 (m, 10H). ESI-MS m/z : 410 (M+H)⁺.

10 En una forma similar al Ejemplo 42, se realizan los Ejemplos 59–61, 76 y 141 en la Tabla 1 (a continuación) a escalas de reacción a partir de 0,03–4,16 mmol del producto intermedio 20 y 2-cloro-6-metilpirazina, 3-yodo-benzonitrilo, 2-bromo-6-trifluorometil-piridina, 1,3-difluoro-5-yodo-benceno, y 1-bromo-3-fluoro-5-metoxi-benceno, disponibles comercialmente, respectivamente.

15 Ejemplo 141: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (s, br, 1H), 8,20–8,06 (m, 1H), 7,91 (s, br, 1H), 7,15 (s, br, 1H), 7,09–7,04 (m, 1H), 6,46–6,41 (m, 1H), 4,19–4,07 (m, 1H), 3,85–3,75 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,30–1,36 (m, 10H). ESI-MS m/z : 413 (M+H)⁺.

20 En una forma similar al Ejemplo 42, se realiza el Ejemplo 75 en la Tabla 1 (a continuación) a una escala de reacción a partir de 0,11 mmol del producto intermedio 21 4-yodo-1,2-difluoro-benceno disponible comercialmente.

En una forma similar al Ejemplo 42, se realiza el Ejemplo 79 en la Tabla 1 (a continuación) a una escala de reacción a partir de 0,13 mmol del producto intermedio 22 y 1-bromo-3,5-difluoro-benceno disponible comercialmente.

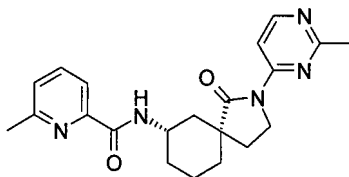
25 En una forma similar al Ejemplo 42, se realiza el Ejemplo 78 en la Tabla 1 (a continuación) a una escala de reacción a partir de 1,04 mmol del producto intermedio 23 y 1-yodo-3-fluoro-benceno disponible comercialmente.

En una forma similar al Ejemplo 42, se realiza el Ejemplo 137 en la Tabla 1 (a continuación) a una escala de reacción a partir de 0,1 mmol del producto intermedio 32 y 1-yodo-3-fluoro-benceno disponible comercialmente.

30 Ejemplo 137: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,60–7,57 (m, 1H), 7,56 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,44 (d, br, J = 8 Hz, 1H), 7,38–7,28 (m, 2H), 6,87–

6,81 (m, 1H), 4,18–4,04 (m, 1H), 3,85–3,75 (m, 2H), 2,27–1,35 (m, 10H). ESI-MS m/z : 374,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 62: [2-(2-Metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico



5

El Ejemplo 62 se prepara a partir del producto intermedio 18 mediante el proceso del **Esquema 2**, *supra*, de la siguiente manera:

Se calienta 4-Cloro-2-metilpirimidina (0,019 g, 0,148 mmol), (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico (0,047 g, 0,162 mmol, producto intermedio 18), carbonato de dicesio (0,067 g, 0,206 mmol), aducto de cloroformo de tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,031 g, 0,030 mmol), y BINAP racémico (0,055 g, 0,089 mmol) en tolueno (1,0 mL) a 80 °C durante 6 horas. La mezcla cruda se enfría a ta, y se filtra el catalizador. El filtrado se concentra bajo presión reducida, y el residuo resultante se purifica en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 24–95% en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial entre 40–68% de acetonitrilo entre 0,75–3,4 min para separar impurezas cercanas a elución. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences)) para proporcionar 0,032 g (57%) del compuesto del título, [2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94–4,16 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,09–2,24 (m, 3H), 1,86–1,97 (m, 2H), 1,77 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,57–1,69 (m, 3H), 1,33–1,42 (m, 1H). ESI-MS m/z : 380 (M+H)⁺.

En una forma similar al Ejemplo 62, se realizan el Ejemplo 65 y 66, 150 y 151 en la Tabla 1 (a continuación) a una escala de reacción a partir de 2,81 mmol del producto intermedio 19 y 4-cloro-2-metil-pirimidina y 4-bromo-2-metilpiridina, 4-

cloro-2-trifluorometil-pirimidina, y 4-cloro-2,6-dimetil-pirimidina, disponibles comercialmente, respectivamente.

Ejemplo 65: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,80–7,86 (m, 2H), 7,06–7,15 (m, 3H), 4,23–4,33 (m, 1H), 3,94–4,16 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,04–2,20 (m, 2H), 1,75–1,96 (m, 5H), 1,49–1,65 (m, 3H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 66: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,51–7,60 (m, 3H), 7,36–7,43 (m, 2H), 7,29 (bs, 1H), 7,15–7,21 (m, 1H), 4,22–4,31 (m, 1H), 3,78–3,83 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,06–2,25 (m, 2H), 1,75–1,96 (m, 5H), 1,46–1,63 (m, 3H). ESI-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

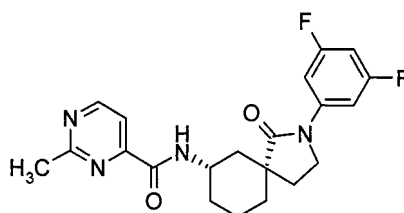
Ejemplo 151: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,50–7,57 (m, 2H), 7,37–7,44 (m, 1H), 7,16–7,22 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,14–4,29 (m, 2H), 3,99–4,07 (m, 1H), 2,10–2,25 (m, 2H), 1,74–2,01 (m, 5H), 1,44–1,67 (m, 3H). ESI-MS m/z : 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 152: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,51–7,59 (m, 2H), 7,32–7,40 (m, 2H), 7,12–7,19 (m, 1H), 4,19–4,29 (m, 1H), 4,04–4,11 (m, 1H), 3,96–3,99 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,01–2,16 (m, 2H), 1,73–1,93 (m, 5H), 1,45–1,62 (m, 3H). ESI-MS m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En forma similar al Ejemplo 62, se realiza el Ejemplo 140 en la Tabla 1 (a continuación) a una escala de reacción a partir de 0,1 mmol del producto intermedio 32 y 4-cloro-2-metil-pirimidina, disponible comercialmente.

Ejemplo 140: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (s, br, 1H), 8,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,43–7,35 (m, 1H), 3,94–4,18 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,35–2,23 (m, 10H). ESI-MS m/z : 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 76: [2-(3,5-Difluoro-fenil) -1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis* 2-metil-pirimidin-4-carboxílico



El Ejemplo 76 también se prepara a partir del producto intermedio 33 mediante el proceso del **Esquema 1**, *supra*, de la siguiente manera:

Un matraz de fondo redondo se carga con *cis*-7-amino-2-(3,5-difluorofenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona. HCl (10,8 g, 34,1 mmol), ácido 2-metilpirimidin-4-carboxílico (4,71 g, 34,1 mmol), y BOP (15,1 g, 34,1 mmol). Se
5 agrega cloruro de metileno (218 mL), y la mezcla se enfría a 0 °C. Se agrega trietilamina (14,2 mL, 102 mmol) en forma de gotas. La mezcla se calienta hasta t_a y se agita a t_a durante la noche. La mezcla se diluye con cloruro de metileno (100 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (100 mL). La capa orgánica
10 combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristaliza a partir del acetato de etilo para proporcionar 8,8 g (77%) del compuesto del título [2-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis* 2-metilpirimidin-4-carboxílico. : ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,28–7,35 (m, 2H), 6,60 (tt, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,07–4,18 (m, 1H),
15 = 5,4 Hz, 1H), 3,74–3,80 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,07–2,28 (m, 3H), 1,89–1,97 (m, 2H), 1,55–1,85 (m, 4H), 1,37–1,48 (m, 1H). ESI-MS *m/z*: 401 (M+H)⁺.

En una forma similar al Ejemplo 76, se realizan los Ejemplos 143–146 en la Tabla 1 (a continuación) a escalas de reacción a partir de 0,05–0,07 mmol del
20 producto intermedio 33 y cloruro de tiazol-2-carbonilo, ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico, pentanoilo, y cloruro de butilo, disponibles comercialmente, respectivamente.

Ejemplo 143: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,39 (d, br *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28–7,32 (m, 2H), 6,62–6,55 (m, 1H),
25 4,06–4,17 (m, 1H), 3,72–3,81 (m, 2H), 1,35–2,28 (m, 10H). ESI-MS *m/z*: 392 (M+H)⁺.

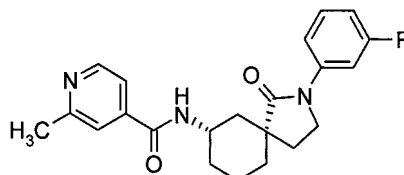
Ejemplo 144: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,27–7,37 (m, 3H), 6,54–6,61 (m, 1H), 4,03–4,15 (m, 1H), 3,70–3,80 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30–2,29 (m, 10H). ESI-MS *m/z*: 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 145: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27–7,31 (m, 2H), 6,56–6,63 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,93–4,05 (m, 1H), 3,70–3,79 (m, 2H), 1,22–2,23 (m, 16H), 0,91
30 (m, 3H). ESI-MS *m/z*: 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 146: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26–7,30 (m, 2H), 6,56–6,62 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,95–4,06 (m, 1H), 3,71–3,80 (m, 2H), 1,21–2,25 (m, 14H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 **Ejemplo 78:** *cis-N*-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2-metil-isonicotinamida



El Ejemplo 78 también se prepara a partir del producto intermedio 13 de la siguiente manera:

10 Se disuelve éster *terc*-butilico del ácido [2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-carbámico (0,010 g, 0,028 mmol, producto intermedio 13) en cloruro de metileno (1,0 mL), se agrega 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,7 mL). La mezcla se agita a ta durante la noche y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en cloruro de metileno (1,0 mL). Se
15 agrega trietilamina (0,015 mL, 0,11 mmol), seguido por la adición de ácido 2-metilisonicotínico (0,005 g, 0,033 mmol) y BOP (0,015 g, 0,033 mmol). La mezcla se agita a ta durante 4 horas y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica en sistema de purificación RP -HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 24–95% en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial
20 entre 28–56% de acetonitrilo entre 0,75–3,3 min para separar las impurezas cercanas a elusión. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm (GL Sciences)) para proporcionar 0,008 g (80%) del compuesto del título, *cis-N*-[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2-metil-isonicotin-amida como
25 un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,20 (bs, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,54–7,59 (m, 1H), 7,49–7,52 (m, 1H), 7,30–7,34 (m, 2H), 6,84–6,90 (m, 1H), 4,28–4,38 (m, 1H), 3,76–3,90 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,14–2,23 (m, 1H), 1,82–2,12 (m, 6H), 1,48–1,64 (m, 3H). ESI-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En una forma análoga al Ejemplo 78, se preparan los Ejemplos 68–70, 77 y 93–94 en la Tabla 1 a escalas de reacción a partir de 0,03–0,16 mmol del producto intermedio 13 y ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico, ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico, ácido pirimidin-4-carboxílico, ácido isonicotínico, ácido 2-metilisonicotínico, ácido 6-hidroximetil-piridin-2-carboxílico, y ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico, disponibles comercialmente, respectivamente.

Ejemplo 68: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,19–8,23 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,50–7,60 (m, 2H), 7,28–7,38 (m, 2H), 6,81–6,87 (m, 1H), 4,05–4,16 (m, 1H), 3,75–3,85 (m, 2H), 2,06–2,29 (m, 3H), 1,87–1,97 (m, 2H), 1,33–1,80 (m, 5H). ESI-MS m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 69: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,56–7,61 (m, 1H), 7,28–7,37 (m, 2H), 6,82–6,88 (m, 1H), 4,07–4,18 (m, 1H), 3,77–3,83 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,05–2,27 (m, 3H), 1,37–1,96 (m, 7H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En forma similar al Ejemplo 78, se realizan los Ejemplos 38–40 en la Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 0,06 mmol del producto intermedio 14 y ácidos carboxílicos disponibles en los comercios: ácido 3-fluorobenzoico, ácido picolínico y ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, respectivamente.

Ejemplo 38: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,53 (s 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63–7,56 (m, 2H), 7,46–7,39 (m, 1H), 7,23–7,16 (m, 1H), 4,38–4,27 (m, 1H), 4,16–3,93 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,23–1,52 (m, 10H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En una forma similar al Ejemplo 78, se realizan los Ejemplos 54–56 en la Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 0,03 mmol del producto intermedio 15 y ácidos carboxílicos disponibles en los comercios: ácido picolínico, ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico y ácido pirazin-2-carboxílico, respectivamente.

Ejemplo 54: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54–8,57 (m, 1H), 8,15–8,19 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,82–7,87 (m, 1H), 7,40–7,45 (m, 1H), 7,27–7,34 (m, 2H), 6,55–6,62 (m, 1H), 4,07–4,18 (m, 1H), 3,71–3,82 (m, 2H), 2,23–2,31 (m, 1H), 2,07–2,20 (m, 2H), 1,87–1,98 (m, 2H), 1,34–1,80 (m, 5H). ESI-MS m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 55: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27–7,34 (m, 1H), 6,56–6,63 (m, 1H), 4,09–4,20 (m, 1H), 3,73–3,81

(m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,07–2,29 (m, 3H), 1,89–1,96 (m, 2H), 1,35–1,83 (m, 5H). ESI-MS m/z: 401 (M+H)⁺.

En una forma similar al Ejemplo 78, se realiza el Ejemplo 41 en la Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 0,05 mmol del producto intermedio 16 y el ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, disponible comercialmente.

Ejemplo 41: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,71 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,18–4,02 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,28–1,33 (m, 10H). ESI-MS m/z: 433 (M+H)⁺.

En una forma similar al Ejemplo 78, se realizan los Ejemplos 58, 84–85, 89–92, 96 y 149 en la Tabla 1 a escalas de reacción a partir de 0,04–0,08 mmol del producto intermedio 17 y ácidos carboxílicos disponibles en los comercios: ácido 3-chlorobenzoico, ácido 3-metil-benzoico, ácido 3,5-difluorobenzoico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido 3,4-difluorobenzoico, ácido 2-fluorobenzoico, ácido 2-metil-isonicotínico, ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico y ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico, respectivamente.

Ejemplo 58: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67–7,71 (m, 1H), 7,43–7,47 (m, 1H), 7,28–7,39 (m, 2H), 4,21–4,32 (m, 1H), 3,94–4,15 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,04–2,19 (m, 2H), 1,76–1,98 (m, 5H), 1,47–1,66 (m, 3H). ESI-MS m/z: 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 84: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,16–8,19 (m, 1H), 7,60–7,63 (m, 1H), 7,55–7,59 (m, 1H), 7,29–7,35 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,19–4,29 (m, 1H), 4,07–4,15 (m, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04–2,22 (m, 2H), 1,85–2,04 (m, 3H), 1,71–1,81 (m, 2H), 1,39–1,65 (m, 3H). ESI-MS m/z: 379 (M+H)⁺.

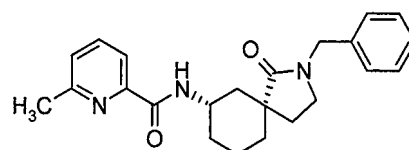
Ejemplo 85: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35–7,40 (m, 2H), 6,91–6,98 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,09–4,18 (m, 1H), 3,94–4,03 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,02–2,18 (m, 2H), 1,50–1,93 (m, 8H). ESI-MS m/z: 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 89: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80–7,86 (m, 2H), 7,09–7,15 (m, 3H), 4,22–4,32 (m, 1H), 4,09–4,16 (m,

1H), 3,94–4,02 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,05–2,20 (m, 2H), 1,44–2,00 (m, 8H). ESI-MS m/z: 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 149: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16–8,22 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50–7,55 (m, 1H), 4,04–4,15 (m, 2H), 3,94–4,02 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,07–2,24 (m, 3H), 1,86–1,97 (m, 2H), 1,56–1,78 (m, 4H), 1,34–1,42 (m, 1H). ESI-MS m/z: 384 (M+H)⁺.

Ejemplo 83: (2-Bencil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico



El Ejemplo 83 se prepara a partir del producto intermedio 18 mediante el proceso del **Esquema 2**, *supra*, de la siguiente manera:

A una solución de (1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-Metil-piridin-2-carboxílico (0,100 g, 0,348 mmol, producto intermedio 18) en THF anhidro (5,0 mL) a 0 °C se agrega hidruro de sodio (0,015 g, 0,383 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 mins, luego se agrega bromuro de bencilo (0,041 mL, 0,348 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agita a ta durante la noche, luego se neutraliza con agua y se diluye con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de hexano/etilo: 100/0 a 0/100) para proporcionar 0,115 g (88%) del compuesto del título, (2-bencil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico, como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18–7,33 (m, 6H), 4,45 (m, 2H), 4,01–4,11 (m, 1H), 3,14–3,22 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,95–2,12 (m, 4H), 1,70–1,89 (m, 3H), 1,67–1,76 (m, 1H), 1,52–1,60 (m, 1H), 1,45–1,50 (m, 1H), 1,32–1,42 (m, 1H). ESI-MS m/z: 378 (M+H)⁺.

En una forma similar al Ejemplo 83, se realizan los Ejemplos 153–155 en la Tabla 1 a una escala de reacción a partir de 0,11 mmol del producto intermedio 18 y

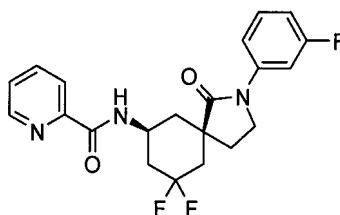
yodometano, yodoetano, y 1-yodopropano, disponibles comercialmente, respectivamente.

Ejemplo 153: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,99–4,12 (m, 1H),
 5 3,28–3,33 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,95–2,14 (m, 3H), 1,26–1,87 (m, 7H).
 ESI-MS m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 154: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,00–4,11 (m, 1H),
 10 3,25–3,37 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,04–2,13 (m, 2H), 1,94–2,02 (m, 1H), 1,26–1,87 (m, 7H), 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 155: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,00–4,11 (m, 1H),
 3,20–3,33 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,04–2,12 (m, 2H), 1,95–2,02 (m, 1H), 1,25–1,87 (m, 9H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ESI-MS m/z : 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 **Ejemplo 97: [9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico**



El Ejemplo 97 se prepara a partir del producto intermedio 24 mediante el proceso del **Esquema 1**, *supra*, de la siguiente manera:

20 A una solución de *cis*-7-amino-2-(4-metoxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona cruda, la cual se prepara del éster dimetílico del ácido 5,5-difluoro-1-[2-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-ciclohexan-1,3-dicarboxílico (0,37 mmol), y trietilamina (0,141 mL, 1,01 mmol) en DCM (3,37 mL) se agrega cloruro de piridin-2-carbonilo $\cdot\text{HCl}$ (57,3 mg, 0,322 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a ta
 25 durante la noche, y luego se diluye con DCM (50 mL), se lava con NaHCO_3 saturado acuoso y solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en

agua, 27–95% en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial entre 38–68% de acetonitrilo entre 0,75–3,3 minutos. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences)) para proporcionar
 5 27 mg del compuesto del título, [9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,49–7,60 (m, 2H), 7,31–7,38 (m, 2H), 6,85–6,91 (m, 1H), 4,40–4,56 (m, 1H), 3,77–3,91 (m, 2H), 2,55–2,69 (m, 1H), 2,24–2,44 (m,
 10 3H), 2,07–2,16 (m, 2H), 1,93 (ddt, J = 3,4, 12,8, 34,1 Hz, 1H), 1,73 (t, J = 12,7 Hz, 1H). ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplos 98, 99, 101 y Ejemplo 102:

[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico; [(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
 15 [(5S,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico; y [(5R,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico, respectivamente.

20 Los Ejemplos 101 y 102 se realizan a través del proceso de **Esquema 1** de cloruro del piridina-2-carbonilo y el producto intermedio A-3 (R^2 es 3-fluorofenilo) que se puede realizar a partir del éster metílico del ácido *trans*-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]decan-7-carboxílico (etapa 7 del producto intermedio 24) mediante las etapas i y j en el **Esquema 6**, *supra*.

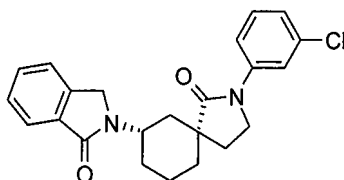
25 Se resuelve una mezcla del Ejemplo 97 y *trans*-diastereómeros, Ejemplos 101–102 mediante HPLC (columna: Chiralpak® AD, 250x20 mm (Diacel); fase móvil: 15% de isopropanol en hexano; velocidad de flujo: 14 mL/min; UV a 254 nm) para dar dos enantiómeros de cada diastereómero. El primer pico de HPLC quiral se asignan arbitrariamente como el Ejemplo 99, [(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico, el
 30 segundo pico de HPLC quiral se asigna arbitrariamente como Ejemplo 101, [(5S,7S)-

9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico, el tercer pico de HPLC quiral se asigna arbitrariamente como el Ejemplo 98, [(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico, el cuarto pico de HPLC quiral se asigna arbitrariamente como el Ejemplo 102, [(5R,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico.

Ejemplo 98: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,27 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,94 (dt, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,49–7,60 (m, 2H), 7,31–7,38 (m, 2H), 6,85–6,91 (m, 1H), 4,40–4,56 (m, 1H), 3,77–3,91 (m, 2H), 2,55–2,69 (m, 1H), 2,24–2,44 (m, 3H), 2,07–2,16 (m, 2H), 1,93 (ddt, $J = 3,4, 12,8, 34,1$ Hz, 1H), 1,73 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 99: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,27 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,94 (dt, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,49–7,60 (m, 2H), 7,31–7,38 (m, 2H), 6,85–6,91 (m, 1H), 4,40–4,56 (m, 1H), 3,77–3,91 (m, 2H), 2,55–2,69 (m, 1H), 2,24–2,44 (m, 3H), 2,07–2,16 (m, 2H), 1,93 (ddt, $J = 3,4, 12,8, 34,1$ Hz, 1H), 1,73 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 100: *cis*-2-[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

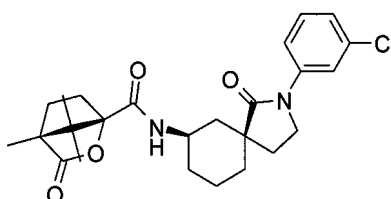


El ejemplo 100 se prepara a partir del producto intermedio a través del proceso del **Esquema 21**, *supra*, de la siguiente manera:

Una mezcla de 7-Amino-2-(3-cloro-fenil)2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,080 g, 0,287 mmol, producto intermedio 1), metil 2-formilbenzoato (0,047 g, 0,287 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0,061 g, 0,287 mmol) y se agita una gota de ácido acético en 1,2-dicloroetano (2,0 mL) a rt durante la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con acetato de etilo helado y diluido (20,0 mL). La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca con Na_2SO_4 , y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 0,013 g (12%) del compuesto del título, *cis*-2-[2-(3-cloro-fenil)-

1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona así como también 0,032 g (28%) del *trans* diastereómero. El punto menos polar en el la placa TLC se asigna como *trans*, y el punto polar se asigna como *cis*, Ejemplo 100. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82–7,85 (m, 1H), 7,74 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44–7,56 (m, 4H), 7,28 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 8,1, 2,1, 1,1$ Hz), 4,41–4,49 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,75–3,84 (m, 2H), 2,18–2,34 (m, 2H), 1,91–2,04 (m, 3H), 1,55–1,75 (m, 5H). ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[(5*R*,7*R*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido (1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



10

Para determinar la estereoquímica absoluta de los compuestos de la invención, se elabora el [(5*R*,7*R*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido de (1*S*,4*R*)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico a partir del producto intermedio 3 a través del proceso del **Esquema 1**, *supra*, de la siguiente manera:

Se disuelve (5*R*, 7*R*)-7-amino-2-(3-cloro-fenil)-2-aza-apiro[4.5]decan-1-ona (0,130 g, 0,467 mmol, producto intermedio 3) en cloruro de metileno (10,0 mL). Se agrega trietilamina (0,0708 g, 0,699 mmol), seguido por la adición de cloruro de ácido (1*S*)-(-)-camfánico (0,101 g, 0,466 mmol). La mezcla se agita a ta durante 1 hora y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 0,20 g (93%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 8,0, 2,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,90–4,00 (m, 1H), 3,73–3,84 (m, 2H), 2,48–2,56 (m, 1H), 2,08–2,15 (m, 2H), 1,86–1,98 (m, 5H), 1,63–1,72 (m, 2H), 1,50–1,61 (m, 4H), 1,27–1,35 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). ESI-MS m/z : 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

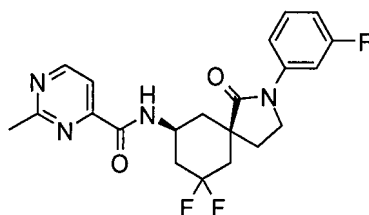
20

25

Se cultiva un cristal único [(5*R*,7*R*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido de (1*S*,4*R*)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico en metanol y se determina su estructura y se confirma mediante rayos x.

5 En un modo similar al [(5*R*,7*R*)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido (1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico, se elabora [(5*R*,7*R*)-2-(3, 5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido (1*S*,4*R*)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico a una escala de reacción a partir de 0,54
10 mmol del producto intermedio 36 y el ácido (1*S*)-(-)-cammfánico. Se cultiva un cristal único de [(5*R*,7*R*)-2-(3, 5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido (1*S*,4*R*)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico en metanol y se determina su estructura absoluta y se confirma mediante rayos x.

15 **Ejemplo 129: [9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidina-4-carboxílico**



El ejemplo 129 se prepara a partir del producto intermedio mediante el proceso del **Esquema 2**, *supra*, de la siguiente manera:

20 Se colocan (9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidina-4-carboxílico (300 mg, 0,6 mmol), 3-fluoroyodobenceno (287 mg, 1,29 mmol), carbonato de potasio (179 mg, 1,29 mmol), yoduro de cobre (I) (190 mg, 0,647 mmol), y (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (92 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calienta
25 a 100 °C durante una noche. La mezcla cruda se enfría a ta y se diluye con DCM (50 mL). La capa orgánica se lava con agua amoníaco/ agua (1:1, 2x20 mL) y solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante el sistema CombiFlash® (un cartucho de gel sílice de 25

g; gradiente: 0 a 50% de acetato de etilo en DCM) para proporcionar 135 mg (35%) del compuesto del título, [9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidina-4-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,52–7,46 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 2H), 6,84–6,78 (m, 1H), 4,46–4,32 (m, 1H), 3,83–3,71 (m, 2H), 2,62–2,50 (m, 1H), 2,35–1,74 (m, 6H), 1,69 (t, *J* = 12,8, 1H). ESI-MS *m/z*: 404 (M+H)⁺.

La mezcla de dos enantiómeros del Ejemplo 129 se resuelve mediante HPLC (columna: Chiralpak[®] AD, 250x20 mm (Diacel); fase móvil: 15% de isopropanol en hexano; velocidad de flujo: 14 mL/min; UV a 254 nm) para dar dos enantiómeros. El primer pico de HPLC quiral se asigna arbitrariamente como el Ejemplo 103, [(5*S*,7*R*)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico, y el segundo pico de HPLC quiral se asigna arbitrariamente como el Ejemplo 104, [(5*R*,7*S*)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico.

En una forma análoga al Ejemplo 129, el Ejemplo 105 en la Tabla 1 (abajo) se realiza a una escala de reacción a partir de 0,216 mmol del producto intermedio 26 y 3,5-difluoroyodobenceno disponible comercialmente.

En una forma análoga al Ejemplo 129, los Ejemplos 106 y 110–112 Tabla 1 (abajo) se realizan a una escala de reacción a partir de 0,097–0,233 mmol del producto intermedio 28 y 4-fluoroyodobenceno, 3,5-difluoroyodobenceno, 2-cloro-5-fluoropiridina, 4-cloro-2-metilpirimidina, disponibles comercialmente respectivamente.

En una forma análoga al Ejemplo 129, los Ejemplos 107–109 en la Tabla 1 (abajo) se realizan a una escala de reacción a partir de 0,093–0,233 mmol del producto intermedio 27 y 3-fluoroyodobenceno, 3-fluoroyodobenceno, 4-cloro-2-metilpirimidina, 2-cloro-5-fluoropiridina, disponibles comercialmente respectivamente.

En una forma análoga al Ejemplo 129, el Ejemplo 128 en la Tabla 1 (abajo) se realiza a una escala de reacción a partir de 0,214 mmol del producto intermedio 29 y 4-cloro-2-metilpirimidina disponible comercialmente.

De una forma similar a los Ejemplos 103 y 104, los Ejemplos 110, 109 y 128 en la Tabla 1 (abajo) se separan en los enantiómeros correspondientes: El Ejemplo 113 (primer pico) y 114 (segundo pico), 120 (primer pico) y 121 (segundo pico), y 127 (primer pico) por quiral HPLC, respectivamente.

Ejemplo 103: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,94 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,83 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,52–7,46 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 2H), 6,84–6,78 (m, 1H), 4,46–4,32 (m, 1H), 3,83–3,71 (m, 2H), 2,62–2,50 (m, 1H), 2,35–1,74 (m, 6H), 1,69 (t, $J = 12,8$, 1H). ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 104: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,94 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,83 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,52–7,46 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 2H), 6,84–6,78 (m, 1H), 4,46–4,32 (m, 1H), 3,83–3,71 (m, 2H), 2,62–2,50 (m, 1H), 2,35–1,74 (m, 6H), 1,69 (t, $J = 12,8$, 1H). ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 105: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, $J = 5,0$, 1H), 8,57 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,84 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,23–7,15 (m, 2H), 6,59–6,51 (m, 1H), 4,77–4,70 (m, 1H), 3,71–3,57 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,40–1,97 (m, 8H). ESI-MS m/z : 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 106: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58–8,55 (m, 1H), 8,22–8,18 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 7,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,63–7,57 (m, 2H), 7,51–7,46 (m, 1H), 7,13–7,06 (m, 2H), 4,57–4,43 (m, 1H), 3,92–3,75 (m, 2H), 2,70–1,81 (m, 7H), 1,73 (t, $J = 12,8$, 1H). ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 107: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,61–7,56 (m, 1H), 7,37–7,33 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92–6,86 (m, 1H), 4,55–4,43 (m, 1H), 3,93–3,78 (m, 2H), 2,70–2,60 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45–1,84 (m, 6H), 1,75 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 108: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,54–4,42 (m, 1H), 4,19–3,95 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,63–2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,40–1,82 (m, 6H), 1,72 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- Ejemplo 109: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50–7,44 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,56–4,45 (m, 1H), 4,18–3,98 (m, 2H), 2,71–2,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43–1,83 (m, 6H), 1,76 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H).
- 5 ESI-MS m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- Ejemplo 110: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 7,33–7,28 (m, 2H), 6,64 (tt, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 4,56–4,43 (m, 1H), 3,89–3,76 (m, 2H), 2,69–2,58 (m, 1H), 2,46–1,82 (m, 6H), 1,71 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H). ESI-MS m/z :
- 10 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- Ejemplo 111: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 9,2, 4,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (dt, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,50–7,44 (m, 2H), 4,56–4,45 (m, 1H), 4,17–3,98 (m, 2H), 2,71–2,60 (m, 1H), 2,42–1,81 (m, 6H), 1,74 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), ESI-
- 15 MS m/z : 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- Ejemplo 112: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58–8,51 (m, 2H), 8,22–8,16 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,92–7,86 (m, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 4,56–4,43 (m, 1H), 4,22–3,97 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,67–2,60 (m, 1H), 2,43–1,82 (m, 6H), 1,71 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 20 Ejemplo 113: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 7,33–7,28 (m, 2H), 6,64 (tt, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 4,56–4,43 (m, 1H), 3,89–3,76 (m, 2H), 2,69–2,58 (m, 1H), 2,46–1,82 (m, 6H), 1,71 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), ESI-MS m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 25 Ejemplo 114: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 7,33–7,28 (m, 2H), 6,64 (tt, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 4,56–4,43 (m, 1H), 3,89–3,76 (m, 2H), 2,69–2,58 (m, 1H), 2,46–1,82 (m, 6H), 1,71 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), ESI-MS m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 30 Ejemplo 120: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,54–7,39 (m, 3H), 7,26–7,20 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,58–

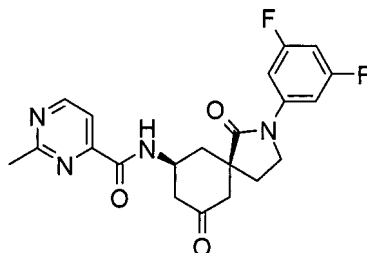
4,47 (m, 1H), 4,19–4,01 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65–2,56 (m, 1H), 2,40–2,07 (m, 5H), 1,96–1,78 (m, 1H), 1,67 9t, $J = 12,3$, 1H). ESI–MS m/z : 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 121: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,54–7,39 (m, 3H), 7,26–7,20 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,58–
5 4,47 (m, 1H), 4,19–4,01 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65–2,56 (m, 1H), 2,40–2,07 (m, 5H), 1,96–1,78 (m, 1H), 1,67 9t, $J = 12,3$, 1H). ESI–MS m/z : 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 127: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (dd, $J = 9,4$, 4,0 Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50–7,44 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,56–4,45 (m, 1H), 4,18–3,98
10 (m, 2H), 2,71–2,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43–1,83 (m, 6H), 1,76 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H). ESI–MS m/z : 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 128: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,54–7,39 (m, 3H), 7,26–7,20 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,58–
15 4,47 (m, 1H), 4,19–4,01 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65–2,56 (m, 1H), 2,40–2,07 (m, 5H), 1,96–1,78 (m, 1H), 1,67 9t, $J = 12,3$, 1H). ESI–MS m/z : 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 115: [2–(3,5–difluoro–fenil)–1,9–dioxo–2–aza–espiro[4.5]dec–7–il]–amida del ácido *cis*– 2–metil–pirimidin–4–carboxílico



El ejemplo 115 se prepara a partir del producto intermedio 30 a través del
20 proceso del **Esquema 23**, *supra*, de la siguiente manera:

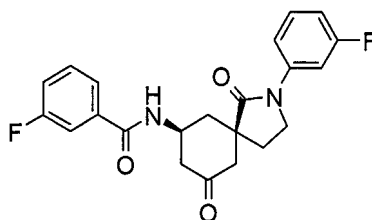
A una solución de *cis*–13–amino–9–(3,5–difluoro–fenil)–1,4–dioxo–9–aza–
diespiro[4.1.4.3]tetradecan–8–ona (300 mg, 0,887 mmol) y ácido 2–metilpirimidin–4–
carboxílico (128 mg, 1,05 mmol) en DCM (6 mL) se agrega PYBOP (508 mg, 0,975
mmol) y trietilamina (0,27 mL, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agita a
25 temperatura ambiente durante la noche y se concentra. El residuo se somete a
cromatografía en gel de sílice (0 a 70% EtOAc en hexanos) para dar un producto
intermedio (300 mg), que se disuelve en THF (5 mL), seguido por la adición de 3,0 M
HCl en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante

la noche y se concentra. El residuo se suspendió en DCM (20 mL) y se enfría con NaHCO₃ acuosa saturada. La capa acuosa se extrae con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se concentran. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (0 a 80% EtOAc en hexanos) para dar 190 mg (49% durante 2 etapas) del compuesto del título, [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,33–7,29 (m, 2H), 6,65 (tt, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 4,62–4,50 (m, 1H), 3,88–3,80 (m, 2H), 2,96–2,76 (m, 5H), 2,59 (dd, *J* = 13,6, 11,4 Hz, 1H), 2,44–2,09 (m, 5H). ESI-MS *m/z*: 415 (M+H)⁺.

En una forma análoga al Ejemplo 115, el Ejemplo 124 en la Tabla 1 (abajo) se realiza a una escala de reacción a partir de 1,15 mmol del producto intermedio 31 y 6-ácido metilpicolínico disponible comercialmente.

Ejemplo 124: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62–7,57 (m, 1H), 7,37–7,30 (m, 3H), 6,93–6,87 (m, 1H), 4,61–4,49 (m, 1H), 3,92–3,81 (m, 2H), 2,96–2,90 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,43–2,07 (m, 5H). ESI-MS *m/z*: 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 123: *cis*- 3-Fluoro-N-[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida

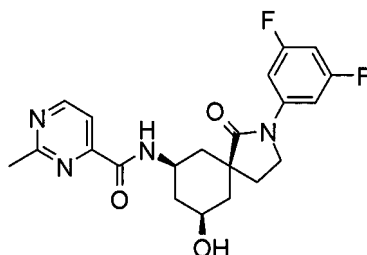


El ejemplo 123 se prepara a partir del producto intermedio 31 mediante el proceso del **Esquema 23**, *supra*, de la siguiente manera:

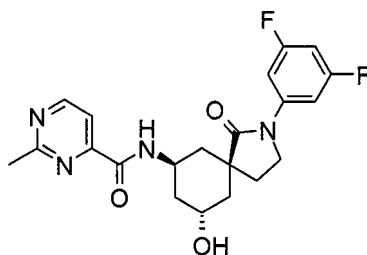
A una solución de *cis*-13-amino-9-(3-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-9-azadiespiro[4.1.4.3]tetradecan-8-ona (370 mg, 1.15 mmol) y trietilamina (0,40 mL, 2,9 mmol) en DCM (10 mL) se agrega cloruro de 3-fluorobenzoilo (220 mg, 1,38 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluye con DCM (50 mL). La capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado y

solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 70% EtOAc en hexanos) para dar un producto intermedio (300 mg), que se disuelve en THF (5 mL), seguido por la adición de 3,0 M HCl en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y se concentra. El residuo se suspende en DCM (20 mL) y se enfría con NaHCO_3 acuosa saturada. La capa acuosa se extrae con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (0 a 80% EtOAc en hexanos) para proporcionar 162 mg (21% durante 2 etapas) del compuesto del título, *cis*-3-Fluoro-N-[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61–7,51 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43–7,33 (m, 3H), 7,24–7,18 (m, 1H), 6,95–6,89 (m, 1H), 4,85–4,74 (m, 1H), 3,95–3,83 (m, 2H), 2,86 (dd, $J = 14,6, 5,6$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 14,6, 7,6$ Hz, 1H), 2,46 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 2,33–2,11 (m, 4H). ESI-MS m/z : 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 116: [2-(3,5-difluorfenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidina-4-carboxílico



Ejemplo 117: [2-(3,5-difluorfenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidina-4-carboxílico



20

Ruta 1: Los ejemplos 116 y 117 se preparan a partir del Ejemplo 115 mediante el proceso del **Esquema 23**, *supra*, de la siguiente manera:

La mezcla de reacción de [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidina-4-carboxílico (40 mg,

0,0965 mmol) y borohidruro de sodio (7,3 mg, 0,193 mmol) en THF (3 mL) se agita a temperatura ambiente de 4 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con agua y se extrae DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante HPLC para proporcionar dos diastereómeros. El primer pico del HPLC (se purifica mediante un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/ espectrometría de masa (RP-HPLC/MS). Gradiente: Acetonitrilo en agua, 18–95% en 3,6 minutos en un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial de entre 23–46% de acetonitrilo entre 0,6–3,0 min para separar impurezas cercanas a elución. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm) se asigna como el Ejemplo 116, [2-(3,5-difluorfenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (4 mg), y el segundo pico del HPLC se asigna como el Ejemplo 117, [2-(3,5-difluorfenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (6 mg).

Ejemplo 116: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,33–7,29 (m, 2H), 6,67–6,60 (m, 1H), 4,30–4,17 (m, 1H), 4,01–4,17 (m, 1H), 3,90–3,74 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,51–2,42 (m, 1H), 2,29–2,11 (m, 2H), 2,01–1,44 (m, 5H). ESI-MS *m/z*: 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 117: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,39–7,30 (m, 2H), 6,67–6,58 (m, 1H), 4,72–4,59 (m, 1H), 4,57–4,44 (m, 1H), 3,88–3,74 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,53–2,35 (m, 2H), 2,16–1,72 (m, 6H). ESI-MS *m/z*: 417 (M+H)⁺.

Ruta 2: El Ejemplo 117 también se realiza, de la siguiente manera:

A una solución de [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (20 mg, 0,048 mmol) THF (3 mL) se agrega 1,0 M de L-Selectrida en THF (0,1 mL, 0,1 mmol) a –78 °C. La mezcla de reacción se agita a –78 °C durante 1h y se neutraliza con hielo. La capa acuosa se extrae con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante HPLC para proporcionar 5 mg (25%) del compuesto del título.

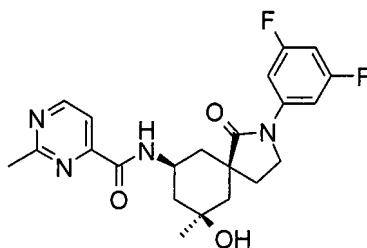
En una forma análoga (ruta 2) al Ejemplo 117, Ejemplo 125 en la Tabla 1 (abajo) se realiza a una escala de reacción a partir de 0,176 mmol del Ejemplo 123.

Ejemplo 125: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (br s, 1H), 7,62–7,46 (m, 3H), 7,39–7,25 (m, 3H), 7,15–7,08 (m, 1H), 6,87–6,80 (m, 1H), 4,69–4,61 (m, 1H), 4,30–4,21 (m, 1H), 3,89–3,70 (m, 2H), 2,26–2,01 (m, 4H), 1,81 (dq, $J=14,4$, 4,6 Hz, 2H), 1,64 (dq, $J=9,7$, 4,0 Hz, 1H), 1,45 (dq, $J=13,4$, 9,4 Hz, 1H). ESI-MS m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

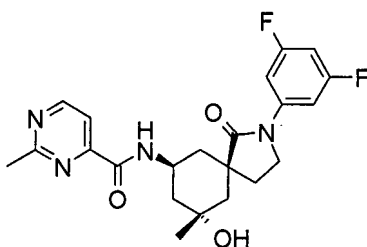
En una forma análoga (ruta 2) al Ejemplo 117, Ejemplo 126 en la Tabla 1 (a continuación) se realiza a una escala de reacción a partir de 0,114 mmol del Ejemplo 124.

Ejemplo 126: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,67–7,61 (m, 1H), 7,39–7,29 (m, 2H), 6,90–6,84 (m, 1H), 4,72–4,60 (m, 1H), 4,53–4,48 (m, 1H), 3,88–3,77 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,53–2,40 (m, 2H), 2,21–2,00 (m, 3H), 1,83–1,73 (m, 3H). ESI-MS m/z : 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 119: [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico



Ejemplo 118: [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico



Los ejemplos 119 y 118 se preparan a partir del Ejemplo 115 mediante el proceso del **Esquema 23**, *supra*, de la siguiente manera:

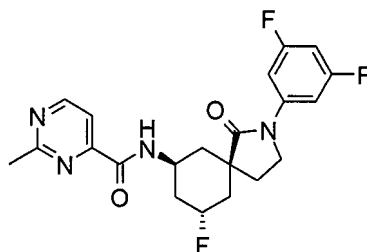
A una solución de [2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (30 mg, 0,0724 mmol) en THF (3 mL) se agrega 3,0M de bromuro de metilmagnesio en éter (0,05 mL) a -78°C . La

mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1 h y se neutraliza con agua. La capa acuosa se extrae con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante sistema de purificación RP-HPLC/MS (gradiente: acetonitrilo en agua, 24–95% en 3,6 minutos en un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial de entre 26–56% de acetonitrilo entre 0,75–3,4 min para separar impurezas cercanas a la elución. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm) para proporcionar dos diastereómeros. El primer pico del HPLC se asigna como Ejemplo 119, [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (2 mg), y el segundo pico del HPLC se asigna como Ejemplo 118, [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida (3 mg) del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico.

Ejemplo 118: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91(d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,35–7,29 (m, 2H), 6,65–6,58 (m, 1H), 4,64–4,52 (m, 1H), 3,84–3,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,60–2,41 (m, 2H), 2,18–2,00 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 14,2$, 1H), 1,74–1,54 (m, 3H), 1,38 (s, 3H). ESI-MS m/z : 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 119: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91(d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,35–7,29 (m, 2H), 6,65–6,58 (m, 1H), 4,64–4,52 (m, 1H), 3,84–3,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,60–2,41 (m, 2H), 2,18–2,00 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 14,2$, 1H), 1,74–1,54 (m, 3H), 1,38 (s, 3H). ESI-MS m/z : 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 122: [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico

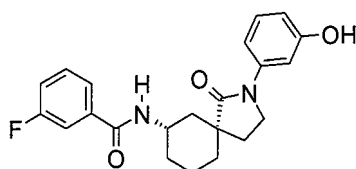


El ejemplo 122 se prepara a partir del Ejemplo 117 mediante el proceso del Esquema 23, *supra*, de la siguiente manera:

A una solución de [2-(3,5-difluorfenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (crudo,

<0,121 mmol) en DCM (5 mL) se agrega DAST (20,3 μ L, 0,154 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y se neutraliza con NaHCO_3 saturada. La capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (0 a 70% de EtOAc en hexanos) para dar 2 mg del compuesto del título, [2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidina-4-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26–7,21 (m, 1H), 6,54 (tt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,22–5,05 (m, 1H), 4,55–4,43 (m, 1H), 3,79–3,66 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,45–2,25 (m, 3H), 2,09–1,92 (m, 3H), 1,74–1,54 (m, 2H). ESI-MS m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 131: *cis*-3-Fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-benzamida



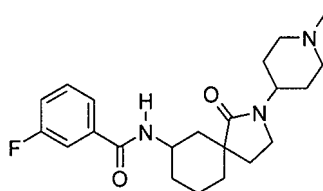
El ejemplo 131 se realiza a partir del Ejemplo 130 mediante el proceso del **Esquema 22** (etapa c), *supra*, de la siguiente manera:

En un frasco que contiene *cis* 3-fluoro-N-[2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida (150 mg, 0,38 mmol) se agrega 20 mL de diclorometano. La solución se enfría a -70 °C. 2 mL de 2 M tribromuro de boro en diclorometano se agrega, y la mezcla se calienta lentamente hasta a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 40 hrs.

La reacción se neutraliza con agua fría y la capa orgánica se separa. El precipitado se extrae con DCM y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se purifican en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/ espectrometría de masa (RP-HPLC/MS) (Gradiente: Acetonitrilo en agua, 25–95% en 3,6 minutos en un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial de entre 27–56% de acetonitrilo entre 0,75–3,4 min para separar impurezas cercanas a elución. Velocidad de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil®

C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences)) para proporcionar 50 mg (26%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60–7,52 (m, 3H), 7,43–7,36 (m, 1H), 7,26–7,14 (m, 2H), 6,99–6,95 (m, 1H), 6,70–6,66 (m, 1H), 6,58 (s, br, 1H), 4,31–4,20 (m, 1H), 3,84–3,75 (m, 2H), 2,24–1,44 (m, 10H). ESI-MS m/z : 383,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 157: 3-Fluoro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida

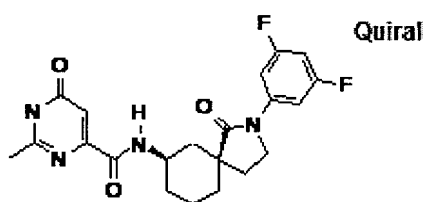


El ejemplo 157 se realiza a partir del producto intermedio 35 a través del proceso del **Esquema 24**, *supra*, de la siguiente manera:

Éster *O*-terc-butilico del ácido 4-[7-(3-Fluoro-benzoilamino)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0,135 g, 0,285 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (2,0 mL). Se agregan 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 mL), la mezcla se agita a *ta* durante toda la noche. La mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar una mezcla de diastereómeros (*cis/trans*: 3/2; en virtud del método C LC-MS, el primer pico con RT de 0,77 min se asigna como *cis*, y el segundo pico con RT de 0,81 min se asigna como *trans*). ESI-MS m/z : 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Se utiliza en la próxima etapa sin purificación adicional. 3-Fluoro-N-(1-oxo-2-piperidin-4-il-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida (0,050 g, 0,13 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (2,3 mL), se agrega formaldehído (0,011 g, 0,13 mmol, 37% de solución acuosa), seguido por la adición de triacetoxiboronhidruro de sodio (0,043 g, 0,20 mmol). La mezcla se agita a *ta* durante una noche, y luego se neutraliza con hielo. La mezcla se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL). La capa orgánica se lava con solución salina, se seca con Na_2SO_4 , y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica en RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 5–95% en 2,5 minutos en un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente superficial de entre 5–20% de acetonitrilo entre 0,5–2,0 min. Velocidad de Flujo: 77 mL/min. Aditivo de fase móvil: 84 mM de formiato de amonio. Columna: SunFire C18, 19 x 50 mm, tamaño de

partícula 5 um) para proporcionar 0,011g (21%) del compuesto del título 3-fluoro-*N*-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (s, 0,6 H), 7,60–7,69 (m, 1H), 7,36–7,50 (m, 2H), 7,14–7,20 (m, 1H), 5,92 (d, J = 6,8 Hz, 0,4 H), 4,55–4,65 (m, 0,4 H), 4,27–4,37 (m, 0,6 H), 3,91–4,01 (m, 1H), 3,21–3,34 (m, 2H), 2,85–2,95 (m, 2H), 2,29 (s, 1,8 H), 2,28 (s, 1,2H), 1,30–2,24 (m, 16H). ESI-MS m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 159: [(5*R*,7*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]amida del ácido 2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico



10

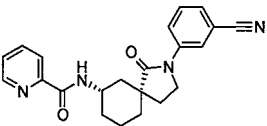
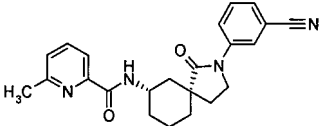
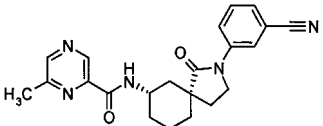
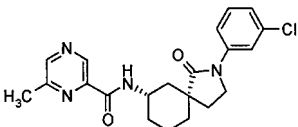
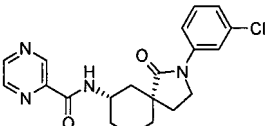
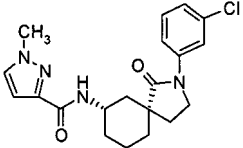
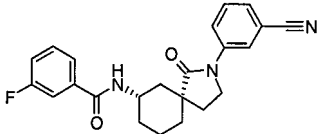
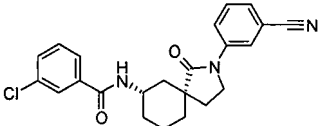
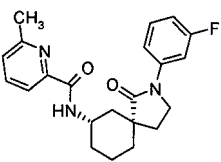
El ejemplo 159 se realiza a partir del producto intermedio 36 a través del proceso del **Esquema 1**, *supra*, de la siguiente manera:

A una solución de producto intermedio 36 (5*R*, 7*R*)-7-amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (80 mg, 0,28 mmol), trietilamina (0,16 mL, 1,14 mmol) en DMF (2,0 mL) se agrega ácido 6-hidroxi-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (49 mg, 0,32 mmol), HOBt (51 mg, 0,38 mmol) y EDCI (73 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agita a ta durante la noche. El disolvente se elimina con Genevac, y el residuo resultante se purifica con sistema de purificación de espectrometría (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25–95% en 3,9 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Velocidad de flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um) para proporcionar 26 mg (22%) del compuesto de título [(5*R*,7*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]amida del ácido 2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,0 (bs, 1 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25–7,32 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,56–6,63 (m, 1H), 4,02–4,12 (m, 1 H), 3,73–3,80 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04–2,26 (m, 3H), 1,86–1,95 (m, 2H), 1,34–1,80 (m, 5H). ESI-MS m/z : 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

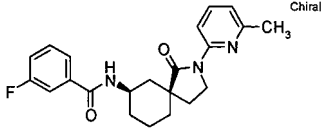
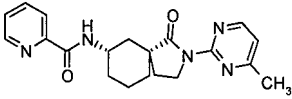
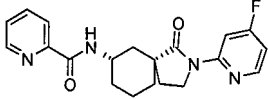
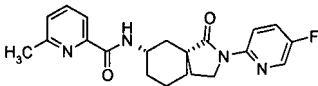
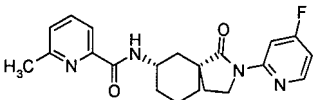
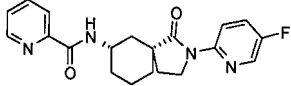
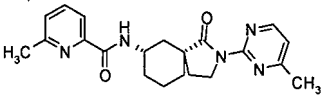
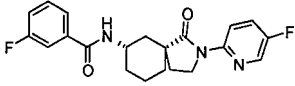
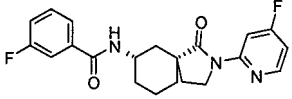
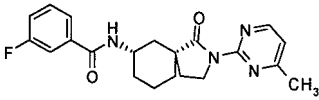
Tabla 1 Derivados de Espirolactama

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
1		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>trans</i> -piridina-2-carboxílico	Método C RT: 1,46 Masa calculada: 383 <i>m/z</i> (M+H): 384
2		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,39 Masa calculada: 383 <i>m/z</i> (M+H): 384
3		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>trans</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,54 Masa calculada: 397 <i>m/z</i> (M+H): 398
4		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,47 Masa calculada: 397 <i>m/z</i> (M+H): 398
5		[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,38 Masa calculada: 383 <i>m/z</i> (M+H): 384
6		[(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,38 Masa calculada: 383 <i>m/z</i> (M+H): 384
7		[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,26 Masa calculada: 364 <i>m/z</i> (M+H): 365
8		3-Cloro- <i>N</i> -[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,49 Masa calculada: 397 <i>m/z</i> (M+H): 398

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
9		[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,20 Masa calculada: 374 m/z (M+H): 375
10		[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridina-2-carboxílico	Método C RT: 1,30 Masa calculada: 388 m/z (M+H): 389
11		[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método C RT: 1,15 Masa calculada: 389 m/z (M+H): 390
12		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método C RT: 1,33 Masa calculada: 398 m/z (M+H): 399
13		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-pirazin-2-carboxílico	Método C RT: 1,23 Masa calculada: 384 m/z (M+H): 385
14		[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	Método C RT: 1,21 Masa calculada: 386 m/z (M+H): 387
15		cis-N-[2-(3-Ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método C RT: 1,30 Masa calculada: 391 m/z (M+H): 392
16		cis-N-[2-(3-Ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-cloro-benzamida	Método C RT: 1,40 Masa calculada: 407 m/z (M+H): 408
17		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-6-metil-piridin-2-carboxílico	Método B RT: 1,00 Masa calculada: 381 m/z (M+H): 382

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
18		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>trans</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método B RT: 1,10 Masa calculada: 381 m/z (M+H): 382
19		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método B RT: 0,82 Masa calculada: 367 m/z (M+H): 368
20		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>trans</i> -piridin-2-carboxílico	Método B RT: 0,95 Masa calculada: 367 m/z (M+H): 368
21		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método B RT: 0,84 Masa calculada: 382 m/z (M+H): 383
22		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>trans</i> -6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método B RT: 0,89 Masa calculada: 382 m/z (M+H): 383
23		[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,38 Masa calculada: 378 m/z (M+H): 379
24		<i>Trans</i> -3-fluoro- <i>N</i> -[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,43 Masa calculada: 381 m/z (M+H): 382
25		[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,30 Masa calculada: 367 m/z (M+H): 368
26		3-Fluoro- <i>N</i> -(1-oxo-2-piridin-2-il-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida	Método C RT: 1,26 Masa calculada: 367 m/z (M+H): 368
27		<i>cis</i> -3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,39 Masa calculada: 381 m/z (M+H): 382

Quiral

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
28		3-Fluoro-N-[(5R,7R)-2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,38 Masa calculada: 381 m/z (M+H): 382
29		[2-(4-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 0,75 Masa calculada: 365 m/z (M+H): 366
30		[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 1,16 Masa calculada: 368 m/z (M+H): 369
31		[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-metil-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 1,28 Masa calculada: 382 m/z (M+H): 383
32		[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-metil-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 1,30 Masa calculada: 382 m/z (M+H): 383
33		[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 1,15 Masa calculada: 368 m/z (M+H): 369
34		[2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-metil-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 0,88 Masa calculada: 379 m/z (M+H): 380
35		cis-3-Fluoro-N-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método A RT: 1,28 Masa calculada: 385 m/z (M+H): 386
36		cis-3-Fluoro-N-[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método A RT: 1,28 Masa calculada: 385 m/z (M+H): 386
37		cis-3-Fluoro-N-[2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método A RT: 0,92 Masa calculada: 382 m/z (M+H): 383

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
38		<i>cis</i> -3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,25 Masa calculada: 382 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 383
39		[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,10 Masa calculada: 365 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 366
40		[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,25 Masa calculada: 379 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 380
41		[1-oxo-2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,59 Masa calculada: 432 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 433
42		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,48 Masa calculada: 399 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 400
43		[2-(6-ciano-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,38 Masa calculada: 389 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 390
44		[2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,36 Masa calculada: 381 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 382
45		(1-oxo-2-piridin-2-il-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,26 Masa calculada: 364 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 365
46		(1-oxo-2-fenil-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,32 Masa calculada: 363 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 364
47		(1-oxo-2-m-tolil-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,41 Masa calculada: 377 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 378

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
48		[2-(4-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,33 Masa calculada: 378 <i>m/z</i> (M+H): 379
49		[2-(5-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,33 Masa calculada: 378 <i>m/z</i> (M+H): 379
50		[2-(3-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,10 Masa calculada: 378 <i>m/z</i> (M+H): 379
51		[2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,27 Masa calculada: 381 <i>m/z</i> (M+H): 382
52		[2-(2-metil-piridin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,15 Masa calculada: 378 <i>m/z</i> (M+H): 379
53		<i>cis</i> -N-[2-(6-Ciano-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método C RT: 1,34 Masa calculada: 392 <i>m/z</i> (M+H): 393
54		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,39 Masa calculada: 385 <i>m/z</i> (M+H): 386
55		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método C RT: 1,34 Masa calculada: 400 <i>m/z</i> (M+H): 401
56		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -pirazin-2-carboxílico	Método C RT: 1,26 Masa calculada: 386 <i>m/z</i> (M+H): 387
57		[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método A RT: 1,04 Masa calculada: 383 <i>m/z</i> (M+H): 384

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
58		<i>cis</i> -3-Cloro- <i>N</i> -[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,32 Masa calculada: 398 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 399
59		[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,04 Masa calculada: 380 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 381
60		[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,13 Masa calculada: 389 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 390
61		[1-oxo-2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,43 Masa calculada: 433 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 434
62		[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,21 Masa calculada: 379 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 380
63		[2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 0,90 Masa calculada: 378 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 379
64		[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 1,04 Masa calculada: 382 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 383
65		<i>cis</i> -3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,21 Masa calculada: 382 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 383
66		<i>cis</i> -3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(2-metil-piridin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,15 Masa calculada: 381 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 382
67		[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,42 Masa calculada: 399 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 400

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
68		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -5-fluoro-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,36 Masa calculada: 385 <i>m/z</i> (M+H): 386
69		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,23 Masa calculada: 382 <i>m/z</i> (M+H): 383
70		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,16 Masa calculada: 368 <i>m/z</i> (M+H): 369
71		[2-(5-metil-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,14 Masa calculada: 378 <i>m/z</i> (M+H): 379
72		[2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,34 Masa calculada: 393 <i>m/z</i> (M+H): 394
73		[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 1,28 Masa calculada: 382 <i>m/z</i> (M+H): 383
74		[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método A RT: 0,94 Masa calculada: 368 <i>m/z</i> (M+H): 369
75		[2-(3,4-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,33 Masa calculada: 385 <i>m/z</i> (M+H): 386
76		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,31 Masa calculada: 400 <i>m/z</i> (M+H): 401
77		<i>cis</i> -N-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-isonicotinamida	Método C RT: 1,13 Masa calculada: 367 <i>m/z</i> (M+H): 368

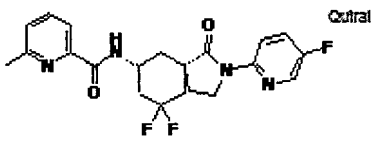
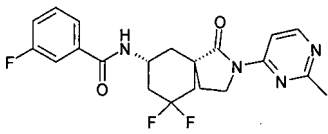
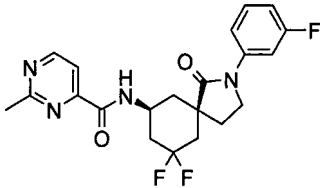
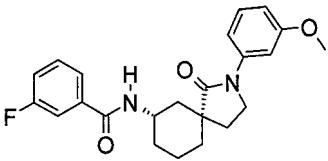
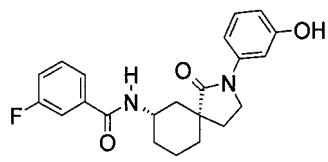
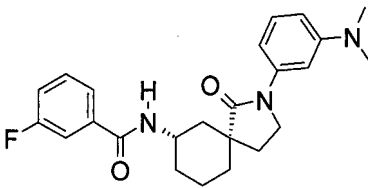
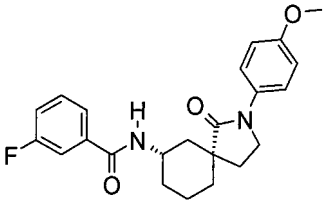
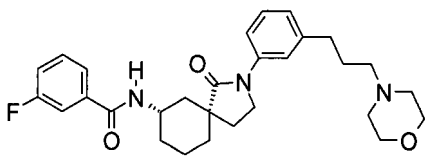
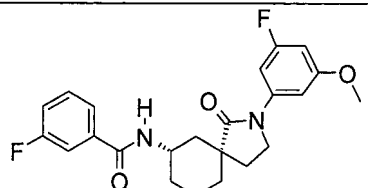
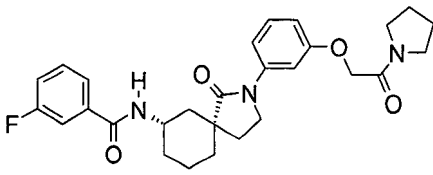
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
78		<i>cis</i> -N-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2 metil isonicotinamida	Método C RT: 1,19 Masa calculada: 381 m/z (M+H): 382
79		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,24 Masa calculada: 386 m/z (M+H): 387
80		[(5R,7R)-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,34 Masa calculada: 381 m/z (M+H): 382
81		[(5S,7S)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,46 Masa calculada: 399 m/z (M+H): 400
82		[(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,30 Masa calculada: 400 m/z (M+H): 401
83		(2-bencil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,29 Masa calculada: 377 m/z (M+H): 378
84		<i>cis</i> -3-metil-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,24 Masa calculada: 378 m/z (M+H): 379
85		<i>cis</i> -3,5-Difluoro-N-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,29 Masa calculada: 400 m/z (M+H): 401
86		2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro [4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-pirazin-2-carboxílico	Método A RT: 1,31 Masa calculada: 460 m/z (M+H): 461
87		2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro [4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método A RT: 1,54 Masa calculada: 459 m/z (M+H): 460

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
88		<i>cis</i> -3-Fluoro- <i>N</i> -{2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método A RT: 1,52 Masa calculada: 462 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 463
89		<i>cis</i> -4-Fluoro- <i>N</i> -[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,20 Masa calculada: 382 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 383
90		<i>cis</i> -3,4-Difluoro- <i>N</i> -[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,25 Masa calculada: 400 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 401
91		<i>cis</i> -2-Fluoro- <i>N</i> -[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método C RT: 1,18 Masa calculada: 382 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 383
92		<i>cis</i> -2-Metil- <i>N</i> -[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-isonicotinamida	Método C RT: 0,99 Masa calculada: 379 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 380
93		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-hidroxi-metil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,14 Masa calculada: 397 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 398
94		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,51 Masa calculada: 435 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 436
95		<i>N</i> -[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2-metil-isonicotinamida	Método C RT: 1,19 Masa calculada: 381 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 382
96		[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,35 Masa calculada: 433 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 434
97		[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método A RT: 1,27 Masa calculada: 403 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 404

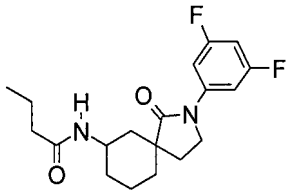
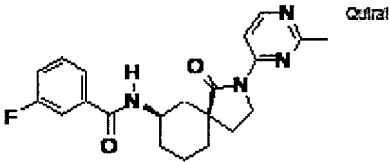
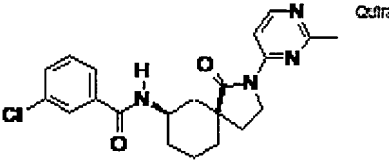
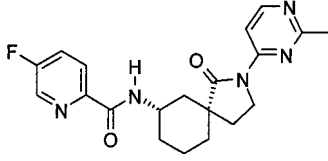
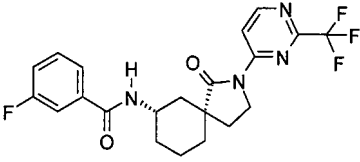
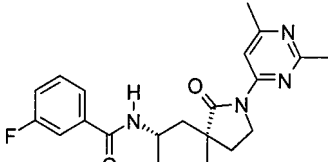
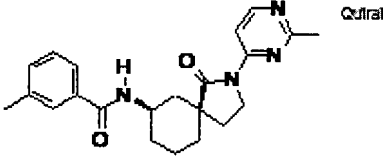
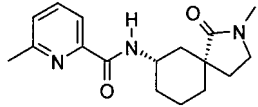
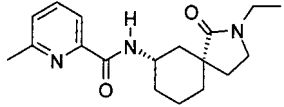
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
98		[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico (el tercer pico de quiral HPLC, asignación arbitraria)	Método C RT: 1,34 Masa calculada: 403 m/z (M+H): 404
99		[(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico (el primer pico de quiral HPLC, asignación arbitraria)	Método C RT: 1,35 Masa calculada: 403 m/z (M+H): 404
100		cis-2-[2-(3-Cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (punto relativamente polar en TLC, asignación arbitraria)	Método C RT: 1,41 Masa calculada: 394 m/z (M+H): 395
101		[(5R,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,37 Masa calculada: 403 m/z (M+H): 404
102		[(5S,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método C RT: 1,33 Masa calculada: 403 m/z (M+H): 404
103		[(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico.	Método C RT: 1,28 Masa calculada: 418 m/z (M+H): 419
104		[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico.	Método C RT: 1,28 Masa calculada: 418 m/z (M+H): 419
105		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido trans-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método C RT: 1,35 Masa calculada: 436 m/z (M+H): 437
106		[9,9-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,3 Masa calculada: 403 m/z (M+H): 404

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
107		[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,45 Masa calculada: 437 m/z (M+H): 438
108		[9,9-difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,28 Masa calculada: 415 m/z (M+H): 416
109		[9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,4 Masa calculada: 418 m/z (M+H): 419
110		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico.	Método: C RT: 1,43 Masa calculada: 421 m/z (M+H): 422
111		[9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,3 Masa calculada: 404 m/z (M+H): 405
112		[9,9-difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,18 Masa calculada: 401 m/z (M+H): 402
113		[(5S,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: A RT: 1,48 Masa calculada: 421 m/z (M+H): 422
114		[(5R,7S)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	Método: A RT: 1,47 Masa calculada: 421 m/z (M+H): 422
115		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A RT: 1,11 Masa calculada: 414 m/z (M+H): 415
116		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A RT: 0,96 Masa calculada: 416 m/z (M+H): 417

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
117		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>trans</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A RT: 1,04 Masa calculada: 416 <i>m/z</i> (M+H): 417
118		[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A RT: 1,15 Masa calculada: 430 <i>m/z</i> (M+H): 431
119		[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A RT: 1,02 Masa calculada: 430 <i>m/z</i> (M+H): 431
120		<i>N</i> -[(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C RT: 1,38 Masa calculada: 418 <i>m/z</i> (M+H): 419
121		<i>N</i> -[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C RT: 1,38 Masa calculada: 418 <i>m/z</i> (M+H): 419
122		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>trans</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: C RT: 1,38 Masa calculada: 418 <i>m/z</i> (M+H): 419
123		<i>cis</i> -3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: C RT: 1,33 Masa calculada: 398 <i>m/z</i> (M+H): 399
124		[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -6-metil-piridina-2-carboxílico	Método: C RT: 1,43 Masa calculada: 395 <i>m/z</i> (M+H): 396
125		<i>trans</i> -3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(3-fluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: A RT: 1,18 Masa calculada: 400 <i>m/z</i> (M+H): 401
126		[2-(3-fluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido <i>trans</i> -6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,27 Masa calculada: 397 <i>m/z</i> (M+H): 398

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
127		[(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: A RT: 1,43 Masa calculada: 418 m/z (M+H): 419
128		cis-N-[9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C RT: 1,39 Masa calculada: 418 m/z (M+H): 419
129		[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-azaespiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido cis-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A RT: 1,21 Masa calculada: 418 m/z (M+H): 419
130		cis-3-Fluoro-N-[-2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: A RT: 1,29 Masa calculada: 396 m/z (M+H): 397
131		Cis-3-Fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: A RT: 1,02 Masa calculada: 382 m/z (M+H): 383
132		Cis-N-[(5S,7S)-2-(3-dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: A RT: 1,37 Masa calculada: 400 m/z (M+H): 401
133		cis-3-Fluoro-N-[-2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida.	Método: A RT: 1,24 Masa calculada: 396 m/z (M+H): 397
134		cis-3-Fluoro-N-{2-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenil]-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il}-benzamida	Método: A RT: 1,09 Masa calculada: 493 m/z (M+H): 494
135		cis-3-Fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: A RT: 1,36 Masa calculada: 414 m/z (M+H): 415
136		cis-3-Fluoro-N-{1-oxo-2-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il}-benzamida	Método: A RT: 1,25 Masa calculada: 493 m/z (M+H): 494

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
137		[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -Tiazol-2-carboxílico	Método: A RT: 1,33 Masa calculada: 373 <i>m/z</i> (M+H): 374
138		<i>cis</i> -N-[2-(4-Dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: A RT: 1,42 Masa calculada: 409 <i>m/z</i> (M+H): 410
139		<i>cis</i> -3-Fluoro-N-(1-oxo-2-tiazol-2-il-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida	Método: A RT: 1,21 Masa calculada: 373 <i>m/z</i> (M+H): 374
140		[(2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -Tiazol-2-carboxílico	Método: A RT: 1,05 Masa calculada: 371 <i>m/z</i> (M+H): 372
141		[2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-pirimidin-4-carboxílico	Método: A RT: 1,30 Masa calculada: 412 <i>m/z</i> (M+H): 413
142		<i>cis</i> -N-[2-(3-Ciano-5-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: A RT: 1,44 Masa calculada: 409 <i>m/z</i> (M+H): 410
143		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -Tiazol-2-carboxílico	Método: A RT: 1,43 Masa calculada: 391 <i>m/z</i> (M+H): 392
144		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -2-metil-tiazol-4-carboxílico	Método: A RT: 1,43 Masa calculada: 405 <i>m/z</i> (M+H): 406
145		[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido <i>cis</i> -pentanóico	Método: A RT: 1,43 Masa calculada: 364 <i>m/z</i> (M+H): 365

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
146		<i>cis</i> -N-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-butiramida	Método: A RT: 1,30 Masa calculada: 350 <i>m/z</i> (M+H): 351
147		3-Fluoro-N-[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: C RT: 1,21 Masa calculada: 382 <i>m/z</i> (M+H): 383
148		3-Cloro-N-[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: C RT: 1,32 Masa calculada: 398 <i>m/z</i> (M+H): 399
149		[(2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido <i>cis</i> 5-Fluoro-piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,28 Masa calculada: 383 <i>m/z</i> (M+H): 384
150		<i>cis</i> -3-Fluoro-N-[1-oxo-2-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: C RT: 1,48 Masa calculada: 436 <i>m/z</i> (M+H): 437
151		<i>cis</i> -N-[2-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida	Método: C RT: 1,34 Masa calculada: 396 <i>m/z</i> (M+H): 397
152		3-Metil-N-[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: C RT: 1,24 Masa calculada: 378 <i>m/z</i> (M+H): 379
153		<i>cis</i> -3-Fluoro-N-(2-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida	Método: C RT: 1,03 Masa calculada: 301 <i>m/z</i> (M+H): 302
154		<i>cis</i> -3-Fluoro-N-(2-etil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida	Método: C RT: 1,11 Masa calculada: 315 <i>m/z</i> (M+H): 316

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO	LC/MS
155		<i>cis</i> -3-Fluoro- <i>N</i> -(2-propil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida	Método: C RT: 1,20 Masa calculada: 329 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 330
156		[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1-oxo-2-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Método: C RT: 1,54 Masa calculada: 432 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 433
157		3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(1-metil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: C RT: 0,84, 0,87 Masa calculada: 388 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 388
158		3-Fluoro- <i>N</i> -[2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida	Método: C RT: 1,14 Masa calculada: 370 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 371
159		[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]amida del ácido 2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico	Método: C RT: 1,15 Masa calculada: 416 <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i>): 417

Se pueden realizar los Ejemplos 160–162 a través de los procesos descritos en el **Esquema 23** aquí a partir del compuesto **23**, que se puede elaborar a partir de la reducción del ácido 5-hidroxi-isoftálico (compuesto **22**) disponible comercialmente a través del proceso de la etapa a descrito en el **Esquema 6**, *supra*.

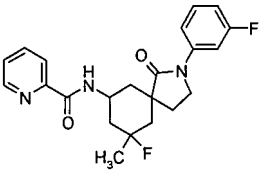
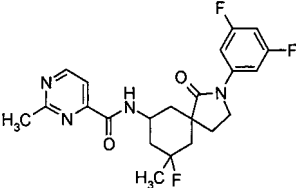
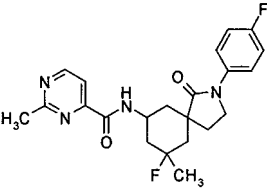
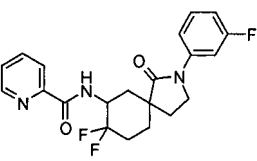
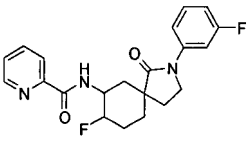
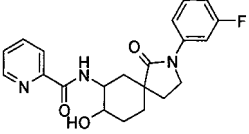
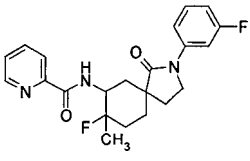
5 Se pueden realizar los Ejemplos 163–177 a través de los procesos descritos en el **Esquema 19** aquí a partir del compuesto **41** (R^2 = 3-fluorofenil o 3,5-difluorofenil o 4-fluorofenil), que se puede elaborar a través del proceso de la etapa a descrito en el **Esquema 8** aquí a partir del éster dimetilico del ácido 4-oxo-ciclohexano-1,3-dicarboxílico disponible comercialmente (compuesto **32**).

10 Se pueden realizar los Ejemplos 178–201 a través de los procesos descritos en el **Esquema 20** aquí a partir del compuesto **49** (R^2 = 3-fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo o 4-fluorofenilo), que se puede elaborar a través del proceso descrito en el **Esquema 9** aquí a partir del compuesto **8**, que se realizar pueden fácilmente

mediante esterificación del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico (compuesto 7) mediante el proceso de la etapa a descrito en el **Esquema 4**, *supra*.

5

Tabla 2: Compuestos hipotéticos

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO
160		[9-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5] dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
161		[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
162		[9-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
163		[8,8-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
164		[8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
165		[2-(3-Fluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
166		[8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5] dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO
167		[2-(3-Fluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5] dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
168		[2-(3,5-Difluoro-fenil)-8,8-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
169		[2-(3,5-Difluoro-fenil)-8-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
170		[2-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro [4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
171		[2-(3,5-difluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
172		[2-(3,5-difluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
173		[8,8-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5] dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
174		[8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
175		[8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO
176		[2-(4-fluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
177		[2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
178		[4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
179		[4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
180		[2-(3-Fluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
181		[4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
182		[2-(3-Fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
183		[2-(3,5-Difluoro-fenil)-4,4-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
184		[2-(3,5-Difluoro-fenil)-4-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
185		[2-(3,5-difluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL QUÍMICO
186		[2-(3,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
187		[2-(3,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
188		[4,4-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
189		[4-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
190		[4-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
200		[2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
201		[2-(4-fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4,5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico

4. Evaluación Farmacológica de los Compuestos de la Invención

Se han probado los compuestos de la presente invención *in vitro* y *en vivo*, y se pueden evaluar *in vitro* y *en vivo*, en los ensayos que se describen adelante.

5 **Ensayos In Vitro**

Ensayos de unión de radioligando

Se realizan los ensayos de unión según se describió en [J. A. O'Brien *et al. Mol Pharmacol.*, 2003, 64, 731–740] con ligeras modificaciones. Brevemente, luego derretimiento de descongelamiento, los homogenatos se resuspenden en regulador de unión de 50 mM Tris–HCl, 0,9% de NaCl a 7,4 pH a una concentración de ensayo final de 40 µg proteína/pozo por una unión de filtración de [³H] metoxi–2–6–feniletinil–piridina ([³H] MPEP) (*American Radiolabeled Chemicals, Inc.*, St. Louis, MO). Las incubaciones incluyen 5 nM [³H] MPEP, membranas y ya sea reguladores o concentraciones de compuesto variadas. Se incuban muestras durante 60 min. a temperatura ambiente con agitación. Una unión no específica se define con 10 µM MPEP. Luego de la incubación, se filtran muestras sobre un filtro GF/C (previamente empapado en 0,25% polietileneimina (PEI)) y luego se lavan 4 veces utilizando un cultivador de células Tomtec® Harvester 96® Mach III (Tomtec, Hamden, CT) con 0,5 mL de 50 mM Tris–HCl helado (pH 7,4).

Se derivan valores IC₅₀ de la curva inhibición y se calculan los valores K_i de acuerdo con la ecuación Cheng y Prusoff de $K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$ descripta en [Y. Cheng y W.H. Prusoff *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099–3108] donde [L] es la concentración de radioligando y K_d es su constante de disociación, derivada de saturación isotérmica. El valor K_i para los Ejemplos 2, 4, 5, 23, y 25 fueron 250 nM, 74, 95, 190, 130, respectivamente.

20 Ensayo de movilización de calcio para probar la actividad alostérica negativa o positiva

El ADNc para el receptor metabotrópico de glutamato de ratas 5 (rmGluR5) y el ADNc para el receptor metabotrópico de glutamato humano 5 (hmGluR5) fueron regalos generosos de S. Nakanishi (Universidad de Kyoto, Kyoto, Japón). El rmGluR5 o hmGluR5 se expresan establemente en una estirpe celular HEK 293 y se hacen crecer en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) con suplementos (10% de suero bovino de ternero, 4 mM de glutamina, 100 unidades/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycin y 0,75mM de G1418) a 37 °C, 5% de CO₂. Veinticuatro horas antes del ensayo, se siembran células en placas de microtitulación de pared negra de 384 pozos cubiertas en poli–D–lisina. Justo antes del ensayo, se aspira el medio y las células se cargan en seco (25 µL/pozo)

con 3 μ M Fluo-4/ 0,01% de ácido plurónico en regulador de ensayo (Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS)) 150 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , más 20 mM de ácido N-2-Hidroxietilpiperazin-N'-2-etansulfónico (HEPES), pH 7,4, 0,1% de albumina de suero bovino (BSA) y 2,5 mM de probenidol) durante 1 hora en

5 5% de CO_2 a 37 °C. Luego de lavado en exceso se descarga, las células se lavan en un regulador de ensayo y se separan en capas con un volumen final igual a 30 μ L por pozo. La fluorescencia basal se monitorea en un lector de placa de imagen fluorométrica (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con una longitud de onda de excitación de 488 nm y un rango de emisión de entre 500 a 560 nm. La energía

10 de excitación láser se ajusta de tal modo que las lecturas de fluorescencia basal son aproximadamente 10.000 unidades fluorescentes relativas. Las células se estimulan con una concentración de EC_{20} o un EC_{80} de glutamato en la presencia de un compuesto a ser probado, ambos se diluyen en regulador de ensayo, y se miden unidades de fluorescencia relativa a intervalos definidos (exposición = 0,6 seg)

15 durante un período de 3 min a temperatura ambiente. Las lecturas basales derivadas de controles negativos se sustraen de todas las muestras. Se calcula el cambio máximo en la fluorescencia para cada pozo. Las curvas de respuesta de concentración derivadas del cambio máximo en fluorescencia se analizan por medio de regresión no lineal (ecuación Hill). Un modulador negativo se puede identificar a

20 partir de estas curvas de respuesta de concentración si un compuesto produce una inhibición que depende de la concentración de la respuesta de glutamato de EC_{80} . Los compuestos ejemplificados en los Ejemplos 1-57 se prueban en el ensayo mencionado anteriormente para modulación alostérica utilizando rmGluR5: La inhibición máxima FLIPR varía entre 81% y 99% mientras que FLIPR IC_{50} varía de

25 2,2 nM a 5100 nM. También se prueban los Ejemplos en el ensayo anteriormente mencionado mediante el uso de hmGluR5: Para los Ejemplos 58-96, la inhibición máxima FLIPR varía de 73% a 95%, mientras que el FLIPR IC_{50} varía de 3,3 nM a 500 nM; y para los Ejemplos 97-99, la inhibición máxima de FLIPR varía de 88% a 93%, mientras que FLIPR IC_{50} varía de 4,3 nM a 440 nM. Para los Ejemplos 100-

30 160, la inhibición máxima de FLIPR varía de 47% a 93%, mientras FLIPR IC_{50} varía de 4,3 nM a 440 nM.

Se puede identificar un modulador positivo (PAM) de estas curvas de respuesta de concentración si un compuesto produce una inhibición que depende del aumento de la respuesta de glutamato EC_{20} .

Se puede identificar un modulador alostérico silencioso (SAM) con base en los resultados tanto del ensayo de radioligando como del ensayo de movilización de calcio. Si un compuesto se une activamente a un sitio alostérico del receptor basado en el ensayo de radioligando, pero no posee eficacia intrínseca apreciable en el ensayo de movilización de calcio, el compuesto es un SAM.

Ensayos *En Vivo*

El Ejemplo 5 exhibe un efecto ansiolítico *in vivo* estadísticamente significativo a 30 mpk (sc) en un ensayo de ocultamiento de bolitas con ratones (mMB) similar al descrito en [K. Njung'e, K. y S.L. Handley, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **1991**, 38, 63– 67]. Ver Figura 1.

Más específicamente para la prueba mMB, se utilizan ratones adultos, machos, CD1 (Charles River Laboratories (Kingston, NY)), con un peso de entre 25 y 30 g. Todos los animales se agrupan por jaulas en un bioterio estándar con un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad (las luces se encienden a las 6 de la mañana) durante por lo menos una semana antes de la prueba. Se proporciona alimento y agua a voluntad. Los animales se pesan, se marcan en la cola, y se asignan al azar a los grupos de tratamiento antes de la prueba.

Para cada prueba, sesenta minutos antes de la inyección del vehículo o compuesto de prueba, o 30 minutos luego de la inyección del control positivo, bupiriona, se colocan los ratones individualmente en jaulas de prueba que contienen 1,5 en cama de cultivo Aspen (marca PWI) y dos filas de 10 bolitas (20 bolitas por jaula de prueba en total). Se utilizan tapas de filtro para cubrir cada jaula de prueba. Treinta minutos después, se retiran los ratones de las jaulas de prueba y se devuelven a sus jaulas originales. Se cuenta y sustrae la cantidad de bolitas totalmente visibles (menos de 2/3 cubiertas con lecho) de 20 para alcanzar la cantidad de bolitas enterradas. La prueba se realiza con 12 ratones por grupo.

La etapa de prueba incluye varias pruebas y cada una se lleva a cabo con el fin de evaluar el clorhidrato de bupiriona (BUS; Sigma Aldrich) (control positivo) y/o

un compuesto de la fórmula (I). Cada compuesto se disuelve inmediatamente en forma previa a la prueba en 20% de beta-ciclodextrina (compuesto de la fórmula (I)) o agua destilada (BUS) y se administra en una o más dosis (tal como 3, 10, y/o 30 mg/kg) por vía subcutánea (SC) o inyección intraperitoneal (IP) en los momentos de pre-tratamiento indicados (es decir, pre tratamiento de 30, 60, o 120 min). Las dosis se miden en mg de fármaco (forma de sal) por kg de peso corporal. Los datos se analizan utilizando ANOVA de una vía con la prueba de Dunnett post-hoc.

También se prueba el efecto ansiolítico in vivo mediante una prueba de conflicto de Geller-Seifter modificada que se describe en [N.A. Moore *et al.* *Behavioural Pharmacology*. 1994, 5, 196–202]. Por ejemplo, más específicamente, se utilizan cámaras operantes para roedores (ENV-007CT, Med Associates Inc. (Georgia, VT)) y cámaras de atenuación del sonido (ENV-018MD, Med Associates Inc.) y cada cámara se encuentra equipada con una luz de jaula, luz de indicación, piso enrejado para emitir descargas en las patas mediante un emisor de descargas programable, (ENV-414, Med Associates, Inc.) y una tolva alimentadora. Se colocan dos palancas a cada lado de la tolva alimentadora. Las ratas se entrenan para responder solamente a la palanca izquierda. Se utiliza un refuerzo de alimento (por ejemplo, Glóbulos de Precisión libre de Polvo, 45 mg, BioServ, (Frenchtown, NJ)). Se utiliza software MED-PCIV (Med Associates) para llevar a cabo sesiones experimentales y recolectar datos.

Antes de iniciar el procedimiento de Conflicto, se entrenan a los animales inicialmente para presionar la palanca en base a esquemas de proporciones fijas (FR 1, 2, 5, and 10). Una vez que los animales obtienen 25 recompensas en un esquema de 10 FR durante dos días consecutivos, los animales comienzan el entrenamiento sobre la base de un esquema de Conflicto de tres componentes. Los tres componentes son: (1) un esquema de intervalo variable sin penalización, de 30 s (VI30) de refuerzo de alimento para reforzar la presión de la palanca en base a un esquema de tiempo variable cuyo promedio es 30 s; este período tiene una duración de 9 minutos y se indica mediante la iluminación de solo la luz de trasera de la jaula; (2) inmediatamente después sigue un período de suspensión de 3 minutos (TO) que se indica mediante la oscuridad total; la respuesta se registra pero no se recompensa

ni se castiga; (3) un esquema de proporción fijo y penalizado 10 (FR10) de refuerzo que presenta en forma simultánea alimento y descargas en las patas (0,3 mA, 500 ms) en cada décima presión de la palanca durante un período de 3 minutos; este componente se indica mediante la iluminación de la luz trasera de la jaula y las
5 luces de indicación sobre cada palanca. Estos tres componentes se repiten dos veces en el mismo orden durante la sesión diaria de 30 minutos.

La prueba comienza cuando se observan los índices estables de respuesta durante 5 días (sin tendencias significativas ascendentes o descendentes). Los animales se prueban utilizando un diseño de cuadrados latinos, por ejemplo, los
10 miércoles y viernes. Los animales sirven como su propio control y reciben todos los tratamientos. A fin de mantener el rendimiento del valor inicial, también se entrena a los animales los tres días restantes de la semana.

La prueba se lleva a cabo utilizando 12 ratas macho adultas Sprague–Dawley, con un peso de 426–567 g (Charles River Laboratories (Kingston, NY)). Los animales
15 se alojan en pares en bioterios mantenidos a temperatura controlada (68–72°F) y un ciclo de luz/oscuridad de 12–h (las luces se encienden a las 06:00). Los animales tienen libre acceso al agua, mientras que se restringe el alimento a 15 g de Bacon Lover's Treats (BioServ) luego del entrenamiento/ prueba de lunes a jueves. De viernes a domingo, los animales tienen libre acceso a dieta de rata Lab Diet 5012
20 (PMI Nutrition International, LLC, Brentwood, MO) hasta el domingo cuando las jaulas se cambian y se elimina la comida.

La prueba incluye múltiples pruebas donde cada una de ellas se lleva a cabo para evaluar ya sea un compuesto de referencia o un compuesto de la fórmula (I). Los ansiolíticos de referencia pueden incluir clordiazepóxido, diazepam y buspirona,
25 los cuales se disuelven en solución salina o agua y se administran vía sc, ip, y/o p.o. Los compuestos de prueba se disuelven en 20% de beta–ciclodextrina, y se ajusta el pH a 7 con NaHCO₃. Para cada prueba, el compuesto que se va a evaluar se prueba en una o más dosis (como 10, 20, 30 y/o 50 mg/kg) vía administración p.o., 60 minutos antes de la prueba con un volumen de inyección de 2 mL/kg en comparación
30 con un grupo de control de vehículo. Las dosis se miden en mg de fármaco (forma de

sal) por kg de peso corporal. Se analizan los datos mediante ANOVA de Mediciones Repetidas con la prueba de Dunnett post-hoc.

Se utiliza la "Prueba de Conflicto de Vogel" tal como se describe en Vogel *et al.* [*Psychopharmacologia*, **1971**, *21*, 1–7] para detectar actividad ansiolítica de un compuesto de la fórmula (I) ya que los ansiolíticos aumentan la acción de beber penalizada. En la prueba, se priva a las ratas del agua durante aproximadamente 48 horas y luego se colocan individualmente en una caja transparente Plexiglas® (15 x 32 x 34 cm) con un piso conformado por barras de acero inoxidable (0,4 cm) con un espacio de 1 cm entre cada una. La pared trasera de la caja esta hecha de Plexiglas® opaco y de ese modo oculta al observador del animal experimental. En el centro de la pared opuesta, 5 cm por encima del piso, un caño metálico de agua sobresale dentro de la jaula y se conecta a un polo de un generador de descargas (Apelex: Tipo 011346). El otro polo del generador de descargas se conecta al piso de metal enrejado.

Se deja a la rata explorar hasta que encuentra el caño de agua. Luego, cada vez que bebía, recibía una leve descarga eléctrica (1,7 mA, 1 s) 2 segundos luego de que empezaba a beber. La cantidad de tragos que se castigaron se contó durante una prueba de 3 minutos. La prueba se realiza en ciego con 10 ratas por grupo. La prueba incluye múltiples pruebas con la utilización de compuestos de referencia y un compuesto de la fórmula (I) que se prepara y administra tal como se describe a continuación en la prueba LES. Se utilizan ratas macho Rj: Wistar (Hans), tal como se describe allí, después que se obtienen las condiciones de aclimatación. Se analizan los datos mediante la comparación con los grupos tratados con controles apropiados por medio de las pruebas t de Student para datos no apareados.

El Ejemplo 82 muestra una actividad significativa en la Prueba de Conflicto de Vogel a 10 mpk (p.o.); y el Ejemplo 25 muestra una actividad significativa a 30 mpk (p.o.). Véase Figuras 2 y 3, respectivamente. El Ejemplo 147 muestra una actividad significativa en la Prueba de Conflicto de Vogel a 3, 10 y 30 mpk (p.o.); véase Figura 4.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden evaluar *in vivo* a fin de controlar los efectos antidepresivos. Se mide una evaluación de las acciones similares a

depresión mediante una prueba de nado forzoso similar a aquella que se describe en [J.F. Cryan, *et al. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **2005**, 29, 547–569.] Los animales que se utilizan para la prueba son ratones macho adultos Webster suizos NIH (Harlan Laboratories (Frederick, MD)), con un peso de 22 a 24 g, que se
5 aclimatan y alojan tal como se describió en forma previa con los ratones utilizados en las pruebas mMB.

Para la Prueba de Nado Forzoso en los ratones (mFST), se coloca a los ratones en forma individual en cilindros transparentes Pyrex® (11 cm de diámetro, 16,5 cm de altura) que contienen agua corriente a 11 cm de profundidad (23–25 °C)
10 sesenta min luego de la inyección de vehículo o compuesto de prueba, o 30 min luego de la inyección del control positivo, clorhidrato de imipramina (IMI; Sigma Aldrich, St. Louis, MO). La imipramina se prepara con una solución salina isotónica y el compuesto de prueba se prepara tal como se describió en forma previa con las pruebas mMB. Las dosis que se utilizan pueden ser tal como se describió en forma
15 previa con las pruebas mMB. El porcentaje de tiempo que se dedica a flotar, nadar y luchar (“trepar”) se mide durante una sesión de 6 min. Las sesiones de nado se monitorean mediante video y se pueden analizar en tiempo real utilizando aparatos y software Biobserve Automated FST (Biobserve GmbH, Bonn, Alemania). El tamaño del grupo puede variar de doce a trece ratones. Las dosis se miden en mg de
20 fármaco (forma de sal) por kg de peso corporal. Los datos se analizan utilizando ANOVA de una vía con la prueba de Dunnett post-hoc.

También se puede evaluar un efecto *in vivo* de un compuesto de la presente invención utilizando los siguientes ejemplos no limitantes, ejemplos de modelos animales de conducta *in vivo*. No se pretende que los siguientes modelos de
25 conducta sean los únicos modelos útiles para determinar la eficacia de un compuesto de la presente invención para tratar el trastorno o enfermedad correspondiente.

Se pueden evaluar los compuestos de la invención *in vivo* a fin de controlar efectos ansiolíticos utilizando un método de reflejo de sobresalto mediante un aumento en la intensidad de luz (LES) tal como aquél que se describe en [Walker
30 and Davis. *Biol. Psychiatry*, **1997**, 42, 461–471]. La respuesta de sobresalto es una contracción coordinada de grupos músculo-esqueléticos en respuesta a un estímulo

inesperado de gran intensidad. Se pueden utilizar la mayoría de las modalidades sensoriales, pero más frecuentemente se utiliza el sonido debido a que se controla fácilmente. Así, cuando ocurre un aumento brusco de suficiente intensidad (por ejemplo, 115 dB) se produce una respuesta involuntaria de sobresalto. Los niveles
5 altos de luz aumentan la respuesta de sobresalto en las especies nocturnas como la rata y este efecto no necesita de ningún condicionamiento previo. Los ansiolíticos - un agente que calma la ansiedad) - disminuye la reacción de sobresalto provocado por el aumento en la intensidad de la luz.

Para la prueba LES, se puede utilizar un aparato que consiste en una cámara
10 de sobresalto a prueba de sonidos disponible comercialmente (por ejemplo, Sistema de Respuesta de Sobresalto SR-LAB™, San Diego Instruments, San Diego, CA). Todos los hechos experimentales y el registro de datos se pueden controlar mediante un programa computarizado (por ejemplo, unidad de control SR-LAB™). Las ratas se colocan dentro de la cámara de sobresalto en un pequeño cilindro Perspex®,
15 levemente más grande que la rata, la cual se sujeta a una placa de base que contiene un medidor de presión. El movimiento vertical de la rata tal como ocurre durante una respuesta de sobresalto que resulta en la deformación de la placa de base, lo cual genera una corriente en el medidor de presión que es proporcional al tamaño del movimiento, es decir, el tamaño de la respuesta de sobresalto. Se coloca
20 un altavoz directamente por encima de la rata para proporcionar un sonido de fondo y estímulo. Se coloca una fuente de luz (2500 – 3500 Lux) en cada cámara de sobresalto.

La prueba LES consiste en dos sesiones de 20 minutos (primero con las luces apagadas y luego con las luces prendidas) de los cuales los primeros 5 minutos son
25 para la adaptación, durante la cual se emite ruido de fondo con una intensidad de 70 dB dentro de la cámara. Al final de cada período de adaptación, se presentan 10 estímulos de 110 dB para que se adapten los animales. Luego, se presentan tres tipos de prueba en orden pseudo aleatorio, 8 veces cada una. Las pruebas se separan cada 15–25 segundos. Los tipos de prueba son sobresaltos de 100, 105 o
30 110 dB durante los cuales se presenta un aumento brusco de sonido blanco de 40 ms a 100, 105 o 110 dB, que resulta en una respuesta de sobresalto. Las dos

sesiones se separan por un período de 5 minutos sin luz ni ruido. Una especie de rata apropiada que se puede utilizar incluye Rj: ratas Wister (Hans) (con un peso de 180–280 g al comienzo de la prueba con un rango de peso máximo por prueba de 50 g) (Elevage Janvier, Le Genest–Saint–Isle, Francia). Se debe dejar aclimatar a las
5 ratas a las condiciones de laboratorio por lo menos 5 días antes de la prueba con libre acceso a alimento y agua. Las condiciones de aclimatación deben ser comparables compuesto aquellas que se describen en la bibliografía científica y/o conocida por aquellos expertos en la técnica.

La producción desde la plataforma de sobresalto se registra durante 40 ms
10 desde el comienzo del estímulo de sobresalto. Se registran tres variables para cada prueba: la respuesta promedio durante todo el período de registro, la respuesta pico y el tiempo que toma llegar a la respuesta pico. La intensidad del sobresalto se calcula para cada rata al promediar las 8 pruebas de cada tipo en condiciones de oscuridad o luz y calcular el aumento del promedio en la amplitud del sobresalto
15 (valores promedio y pico) provocado por la luz (LES). El tiempo de respuesta pico es la medición del tiempo de reacción.

La prueba se realiza sin ciego utilizando, por ejemplo, 12 ratas por grupo. La prueba incluye múltiples pruebas donde cada prueba se realiza para evaluar un compuesto de referencia (por ejemplo, clordiazepóxido), compuesto comparativo (por
20 ejemplo, pregabalina) y/o un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, en la prueba 1, se utiliza un ansiolítico conocido, como clordiazepóxido y pregabalina, seguido por la prueba 2 en donde se utiliza el antagonista de mGluR5 2–metil–6–(feniletinil)–piridina (MPEP), y luego se realiza la prueba 3 utilizando un compuesto de la presente invención. En forma alternativa, cada prueba se puede realizar
25 simultáneamente, o en alguna combinación de forma secuencial o simultánea. Para cada prueba, el compuesto que se va a evaluar se prueba en una o más dosis (tal como 1, 3, 10, 30 y/o 100 mg/kg) mediante administración p.o., 60 minutos antes de la prueba en comparación con un grupo de control de vehículo. En forma previa a la prueba, los compuestos de prueba se pueden probar para solubilidad mediante la
30 agitación en frío de la dosis más alta que se pretenda durante 10 min en agua destilada. Si es soluble, se puede utilizar agua destilada como vehículo. Si no es

soluble, los compuestos de la prueba se pueden suspender en 0,2% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en agua destilada. Las dosis se pueden preparar como soluciones madre de peso a volumen (W/V) y luego se pueden diluir en forma serial (V/V) para los compuestos en solución o pesar por separado (W/V) para los compuestos en suspensión.

Para cada prueba, se analizan los datos al comparar los grupos tratados con el control de vehículo utilizando las pruebas t de Student para datos no apareados. El LES en cada grupo se analizará al comparar dentro de cada grupo tratado la intensidad de la reacción de sobresalto bajo condiciones de oscuridad y de luz por medio de las pruebas t de Student para datos apareados.

El efecto antidepresivo puede evaluarse mediante la rata de Línea Flinders Sensible (FSL) en la FST y la prueba de interacción social como se describe en [D.H. Overstreet and G. Griebel *Pharmacol Biochem Behav.*, **2005**, 82, 1: 223–227]. Más específicamente, se prueban los compuestos de la invención a múltiples dosis (por ejemplo, 10 mg/kg, 30 mg/kg, etc.) mediante la preparación en 20% de HP-beta-ciclodextrina y en contraposición con el control de vehículo. Además de un grupo de control de vehículo de FSL, se examina el grupo de control de vehículo de las ratas de la Línea Flinders Resistente. Los compuestos de la prueba se administran diariamente mediante inyección IP (2 mg/kg de volumen de inyección) durante 14 días. Los animales se prueban en la interacción social y en las pruebas de nado forzoso el Día 15, 22–24 horas luego de la inyección el Día 14, tal como se describe en Overstreet and Griebel **2005**. Se prueban seis a ocho animales por grupo.

También se puede evaluar el efecto ansiolítico y antidepresivo utilizando un paradigma para la retroalimentación disminuida del eje HPA (David *et al.*, 2007, asamblea de SFN en San Diego). Este modelo basado en la emisión crónica de cortisona en el agua para beber, provoca conductas similares a ansiedad y depresión en los ratones. El modelo consiste en la administración sostenida de una dosis alta (35µg/mL), pero no una dosis baja (7µg/mL), de cortisona durante cuatro o siete semanas. Dicho tratamiento provoca un comportamiento similar a ansiedad y depresión en la cepa de ratones C57Bl6/NTac tal como se indica por un el lapso de tiempo disminuido y la cantidad de entradas en el centro de la pista durante los

treinta minutos de la prueba en campo abierto (OF), mientras que no se ve alterada la ambulación total. También, se aumenta la latencia para la alimentación en los ratones tratados con corticosterona sujeta al paradigma de supresión del deseo de alimentación novedosa (NSF). Como el tratamiento de corticosterona no alteró la
5 ingesta de comida en la jaula (ambiente familiar), los cambios en la latencia de la alimentación no se debieron a cambios en el apetito o una anormalidad metabólica subyacente. En gran medida, la respuesta de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la corticosterona (CORT) a un factor estresante agudo (6 min de prueba de nado forzoso ((FST)), que se mide como concentraciones de plasma, se mitiga en los
10 ratones C57BL/6NTac. Estos resultados se confirman en los ratones de la cepa CD1. Un tratamiento de tres semanas con imipramina antidepresiva (40 mg/kg/día ip) y fluoxetina (18 mg/kg/día ip) revierten los efectos similares a ansiedad y depresión provocados por un tratamiento de siete semanas con corticosterona en OF, NSF y FST.

15 En dicha prueba, 240 ratones macho adultos de la cepa C57Bl/6Ntac (Taconic Farms (Dinamarca)), de 8–10 semanas de edad, a los cuales se deja aclimatar a la instalación por por lo menos 1 semana en forma previa a la prueba (por ejemplo, 5 por jaula en un ciclo de oscuridad–luz de 12 h (06:00–18:00) a 22 °C) con comida y agua disponibles sin restricciones.

20 Se administra un compuesto de la invención (30 o 60 mg/kg, por día en comida), fluoxetina (18 mg/kg por día en el agua para beber) o vehículo (0,45% de β -ciclodextrina, β CD en el agua para beber) a ratones tratados mediante el agua para beber con vehículo o corticosterona (35 μ g/mL). Luego de 7 de semanas de tratamiento tal como se indica a continuación, se examina a los ratones en las
25 siguientes pruebas de conducta: OF, NSF, FST y prueba de aseo de mancha de sacarosa. Se comienza el tratamiento con β CD o corticosterona (35 μ g/mL) que se proporciona mediante el agua para beber durante 3 semanas (n=200 ratones por grupo). Luego, continuará la administración con β CD o corticosterona, y se divide a los ratones en 8 grupos de 30 ratones tal como se indica a continuación durante 4
30 semanas adicionales.

	<u>Semana 1–8</u>	<u>Semana 3–7</u>
	vehículo (βCD)	vehículo
	vehículo (βCD)	fluoxetina, 18 mg/kg
	vehículo (βCD)	compuesto de prueba, 30 mg/kg
5	vehículo (βCD)	compuesto de prueba, 60 mg/kg
	35μg/mL/día corticosterona	vehículo
	35μg/mL/día corticosterona	fluoxetina, 18mg/kg
	35μg/mL/día corticosterona	compuesto de prueba, 30 mg/kg
	35μg/mL/día corticosterona	compuesto de prueba, 60 mg/kg

10 Los ratones se prueban en paradigmas de conducta en el siguiente orden: OF, NSF, prueba de mancha de sacarosa y luego la FST de los ratones (15 animales/grupo).

Prueba en Campo Abierto

15 La actividad motora se cuantifica en cajas de campo abierto Plexiglas® de 43 x 43 cm² (MED associates, Georgia, VT) durante una sesión de 10 min. Se colocan dos conjuntos de rayos infrarrojos modulados de 16 pulsos en paredes opuestas cada 2,5 cm a fin de registrar movimientos ambulatorios x–y. Un foco blanco de 40–W colocado en el medio de la sala proporciona una iluminación de 200–lx aproximadamente a nivel del piso. Las cámaras de actividad poseen interfases

20 computarizadas para el muestreo de datos con una resolución de 100 ms. Las líneas cuadriculadas definidas de la computadora dividen cada campo abierto en regiones céntricas y periféricas, y cada una de las cuatro líneas se encuentra a 11 cm de cada pared. Las medidas dependientes son el gasto de tiempo total en el centro, la cantidad de entradas en el centro y la distancia viajada en el centro dividida por la

25 distancia total viajada. La actividad motora total se cuantifica como la distancia total viajada (cm).

Supresión del Deseo de Alimentación Novedosa

La supresión del Deseo de Alimentación Novedosa (NSF) es una prueba de conflicto que provoca motivaciones de competencia: el impulso de comer y el miedo

30 de aventurarse en el centro del sector iluminado brillantemente. La latencia para

comenzar a comer se utiliza como un índice de comportamiento similar a ansiedad ya que las drogas ansiolíticas clásicas lo disminuyen. Se lleva a cabo la NSF durante un período de 5 min tal como se describió con anterioridad (Santarelli et al., 2003). En resumen, el aparato de prueba consistió en una caja plástica de 50x50x20 cm. El

5 piso se cubre con aproximadamente 2 cm de un lecho de madera. Veinticuatro horas antes de la prueba de conducta, se retira todo el alimento de la jaula. Al momento de la prueba, se coloca un único gránulo de alimento (alimento regular) en una plataforma de papel blanco ubicada en el centro de la caja. Se coloca un animal en la esquina del laberinto e inmediatamente se acciona un cronómetro. La medición del

10 interés (mascar) se anota cuando el ratón se sienta en cuclillas y muerde con la ayuda de sus patas delanteras. Inmediatamente luego de esta prueba, se transfieren los ratones a su jaula y se mide la cantidad de alimento consumido en 5 min (consumo de alimento en la jaula). Los ratones se examinan durante el período de luz. Debido a que se sabe que los antidepresivos poseen varios efectos sobre el

15 apetito, se evalúa el impulso de alimentación al devolver los animales a sus jaulas (ambiente familiar) inmediatamente luego de la prueba. Luego, se mide la cantidad de comida que se consume durante un período de 5 min.

Prueba de salpicaduras

Se evalúa la latencia del acicalamiento al final del régimen de corticosterona

20 (al final de la séptima semana) en presencia o ausencia del tratamiento de 3 semanas con fluoxetina. Esta prueba consiste en rociar 200 µl de una solución de 10% de sacarosa en el hocico del ratón. Luego se registra la frecuencia de acicalamiento.

Prueba de Nado Forzoso del Ratón

25 Se utiliza un procedimiento de prueba de nado forzado modificado tal como se describe en [Dulawa et al. Neuropsychopharmacol., **2004**, 29, 1321–1330; Holick et al. Neuropsychopharmacol., **2008**, 33, 2: 406–417]. Se colocan los ratones en forma individual en cilindros de vidrio (altura: 25 cm, diámetro: 10cm) que contiene 18 cm de agua que se mantiene a 23–25 °C y se grabará en video durante 6 min mediante

30 una cámara colocada en un trípode que se ubica directamente a un lado del cilindro. Un aumento en la acción de nadar y trepar se ha relacionado a la activación del

sistema serotoninérgico y noradrenérgico en las ratas [véase, *por ejemplo*, Cryan and Lucki *Pharmacol. & Exp. Therap.*, **2000**, 295, 3: 1120–1126] y en los ratones [véase, *por ejemplo*, Dulawa *et al.* (**2004**); Holick *et al.*, (**2008**)], respectivamente. Por lo tanto, el comportamiento predominante (nadar, inmovilizarse o trepar) se evalúa aquí

5 durante los últimos 4 min de los 6 min del período de prueba.

También se pueden evaluar las propiedades similares a ansiolíticos utilizando las siguientes pruebas adicionales: (1) interacción social descrita en [S.E. File and P. Seth *European Journal of Pharmacology*, **2003**, 463, 35–53], y (2) laberinto elevado en cruz descrito en [S.M. Korte and S.F. De Boer *European Journal of Pharmacology*,

10 **2003**, 463, 163–175].

Se puede evaluar la enfermedad de Parkinson (PD) al medir la neurotoxicidad de MPTP en las ratas, tal como se describe en [E. H. Lee *et al. Chin. J. Physiol.*, **1992**, 35, 4: 317–36]. La disminución en el contenido de DA estriatal en animales en forma experimental es también un modelo válido de Parkinsonismo, tal como se describe en [W. Schultz *Prog. Neurobiol.*, **1982**, 18, 2–3: 121–66]. La capacidad de

15 ciertas sustancias para dañar las neuronas catecolaminérgicas se ha utilizado extensamente con el fin de producir deficiencia de DA en animales, como se describe en [L. E. Annett *et al. Exp. Neurol.*, **1994**, 125, 2: 228–46]. También se puede evaluar el PD al medir la neurotoxicidad inducida mediante 6–hidroxidopamina (6–OHDA)

20 tal como se describe en [N. Breysse *et al. J. Neurosci.*, **2002**, 22, 13: 5669–5678; D. Rylander *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 330, 1: 227–235; and L. Chen *et al.*, “Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist in 6–hydroxydopamine partially lesioned rats reverses abnormal firing of dopaminergic neurons,” *Brain Res.*, **2009**, 1286, 192–200].

25 Se puede evaluar el síndrome de cromosoma X Frágil utilizando el modelo de ratón *fmr1^{tm1Cgr}* tal como se describe en [Q.J. Yan *et al. Neuropharmacol.*, **2005**, 49, 1053–1066] así como también los ratones transgénicos *Fmr1* con una reducción selectiva en la expresión mGluR5 tal como se describe en [G. Dölen *et al. Neuron*, **2007**, 56, 955–962].

30 En forma preclínica, los animales también pueden evaluarse para controlar el bloqueo/atenuación de los síntomas asociados a la esquizofrenia. Los síntomas

positivos en modelos animales de esquizofrenia se pueden evaluar al medir los cambios en el nivel de actividad general de la actividad de dopamina (DA) con cambios paralelos concomitantes en la actividad locomotora tal como se describe en [R. Depoortere *et al. Neuropsychopharmacology*, **2003**, 28, 11: 1889–902], D-amphetamine (AMPH) y fenciclidina (PCP) mediante la inducción de la psicosis modelo o hiperactividad locomotora tal como se describe en [W. J. Freed *et al. Neuropharmacology*, **1984**, 23, 2A: 175–81; F. Sams–Dodd *Neuropsychopharmacology*, **1998** 19, 1: 18–25]. Por Ejemplo, Depoortere *et al.*, **2003**, ha descrito pruebas para evaluar la actividad locomotora, la catalepsia, acción de trepar y estereotipia, los cuales se relacionan a la sintomatología positiva y al perfil de efecto secundario, mediante la caracterización de los compuestos con eficacia antipsicótica típica y atípica. La atenuación de la acción de trepar inducida por la apomorfina, la estereotipia y la catalepsia (AIC) se pueden evaluar tal como se describe en [Y. K. Fung *et al. Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1986**, 24, 1: 139–41 and Y. K. Fung *et al. Steroids*, **1987**, 49, 4–5: 287–94]. Adicionalmente, se pueden evaluar los síntomas negativos de esquizofrenia al medir la interacción social bajo la influencia de los antagonistas de NMDA tal como PCP, como se describe en F. Sams–Dodd, **1998**, *supra*.

Los síntomas cognitivos de la memoria, que incluyen aquellos de la enfermedad de Alzheimer se pueden evaluar mediante modelos como el Paradigma de Condicionamiento del Miedo que se describe en [T. J. Gould *et al. Behav. Pharmacol.*, **2002**, 13, 4: 287–94, and A. O. Hamm *et al. Brain*, **2003**, 126, Pt 2: 267–75] y la Prueba del Brazo Radial que se describe en [J. P. Aggleton *et al. Behav. Brain Res.*, **1996**, 19, 2: 133–46], mientras que la memoria de referencia de espacio y aprendizaje se puede evaluar en la prueba del laberinto de agua de Morris tal como se describe en [Morris. *Learn. Motiv.*, **1981**, 12, 239–260; B. Bontempi *et al. Eur. J. Neurosci.* **1996**, 8, 11: 2348–60]. Más específicamente, en la prueba del laberinto de agua de Morris, se llena un tanque de agua circular (150 cm de diámetro y 45 cm de altura) con alrededor de 30 cm de agua y se mantiene a 26–28 °C con una plataforma de escape (15 cm de diámetro) a 18 cm del perímetro y siempre en la misma posición, 1,5 cm por debajo de la superficie del agua. Se opaca el agua

mediante la adición de un agente colorante no tóxico (por ejemplo, leche en polvo) de modo que la plataforma sea invisible. Los animales reciben una sesión de entrenamiento durante un día. La sesión de entrenamiento consiste en 4 pruebas consecutivas en el laberinto de agua, cada una de ellas separadas cada 60 segundos. Para cada prueba, se coloca a los animales en el laberinto de agua en uno o dos puntos iniciales equidistantes de la plataforma de escape y se les permite encontrarla. Se deja al animal en la plataforma de escape durante 60 segundos antes de comenzar una nueva prueba. Si el animal no encuentra la prueba dentro de los 120 segundos, se retira al animal del agua y se coloca en la plataforma durante 60 segundos. Durante las 4 pruebas, los animales comienzan el laberinto de agua dos veces desde el punto inicial en un orden determinado en forma aleatoria por animal. Los animales apropiados para la prueba con las condiciones de adaptación son, por ejemplo, las ratas macho Rj: Wistar (Hans) tal como se describió en forma previa para la prueba LES.

Las pruebas también se graban en video y el comportamiento de los animales se analiza utilizando un sistema de rastreo de video (SMART, Panlab, S.L., Cornellà (Barcelona), España). La medición principal que se toma en cada prueba es la distancia viajada para encontrar la plataforma. Las mediciones secundarias que se toman son la velocidad de nado y la latencia de escape. La prueba se realiza en ciego y se utilizan, por ejemplo, 12 ratas por grupo de prueba. La etapa de prueba incluye múltiples pruebas en donde se utilizan compuestos de referencia y compuestos de la presente invención que se preparan y administran tal como se describió en forma previa en la prueba LES. Para cada prueba, se analizan los datos al comparar los grupos tratados con controles de vehículo utilizando ANOVA de una vía seguido de las pruebas de Dunnett. A fin de aumentar la comparabilidad con la prueba de conflicto de Vogel antes mencionada, en todas las pruebas las ratas se someten a la privación de agua durante aproximadamente 24 h antes de la prueba (Día 1); sin embargo, la etapa de prueba se realiza en ratas que no fueron privadas del agua (Día 2).

Adicionalmente, con respecto a la cognición, la memoria, y el hipofuncionamiento hipocámpico se pueden evaluar al medir la restauración de la

plasticidad sináptica en ratas hembra ovariectomizadas (OVX) tal como se describe en [M. Day and M. Good *Neurobiol. Learn. Mem.*, **2005**, 83, 1: 13–21]. Además, se pueden examinar los cambios en la función de atención debido a la esquizofrenia mediante la Prueba de Tiempo de Reacción Serial de Elección Cinco (5) (5CSRT) que se describe en [J. L. Muir *et al. Psychopharmacology (Berl)*, **1995**, 118, 1: 82–92 and Robbins *et al. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1998**, 846, 222–37].

Se pueden evaluar los pacientes humanos para enfermedades o trastornos cognitivos mediante cualquiera de las pruebas dentro de la experticia de aquellos expertos en la técnica.

Se puede evaluar la actividad analgésica mediante el modelo de dolor neuropático (el “modelo Chung”) tal como se describe en [Kim and Chung, *Pain*, **1992**, 50, 355–363]. La ligadura estrecha de los nervios espinales en las ratas se asocia a la hiperalgesia, alodinia y el dolor espontáneo, y por lo tanto constituye un modelo para el dolor neuropático periférico en humanos. Los Antihiperalgésicos reducen estos signos crónicos de hipersensibilidad al dolor. Por lo tanto, en el modelo Chung, las ratas se anestesian (pentobarbital de sodio 50 mg/kg i.p.) y se realiza una incisión a nivel L4–S2 a fin de exponer el nervio izquierdo L5 luego de limpiar el flanco con clorhexidina en rociador. Se coloca un hilo de algodón (estándar, de calidad no quirúrgica), desinfectado con alcohol puro, alrededor del nervio L5 y se ata en forma ajustada una ligadura simple alrededor del nervio L5. Luego se sutura la herida y se rocía con CothiVet® (spray de tintura de hidrocotilo) (Neogen® Corp., Lexington, KY). Las ratas reciben una inyección s.c. de Clamoxyl (0,67 mL/kg) y se les deja recuperarse. Por lo menos 2 semanas después de la cirugía, cuando el estado de dolor crónico se instala por completo, las ratas se someten en forma consecutiva a estimulación táctil y térmica de ambas patas traseras.

Para la estimulación táctil, se coloca al animal bajo de una caja de acrílico invertida (18 x 11,5 x 13 cm) en un piso enrejado. Luego se aplica la punta de una sonda electrónica Von Frey (Model 1610, BIOSEB, Vitrolles Cedex, Francia) con una fuerza creciente primero sobre la pata trasera que no lesionada y luego sobre la pata trasera lesionada. La fuerza necesaria para provocar el retraimiento de la pata se

registra automáticamente. Este procedimiento se lleva a cabo 3 veces y se calcula la fuerza media por pata.

Para la estimulación del calor, el aparato (No. 7371, Ugo Basile, Comerio VA, Italia) consiste en cajas plásticas de acrílico individuales (17 x 11 x 13 cm) colocadas
5 debajo de un piso de vidrio elevado. Se coloca una rata en la caja y se la deja libre para adaptarse durante 10 minutos. Luego se enfoca una fuente móvil radiante infrarroja ($96 \pm 10 \text{ mW/cm}^2$) primero debajo de la pata trasera no lesionada y luego sobre la pata trasera lesionada. La latencia de retraimiento de la pata se registra en forma automática. Con el fin de prevenir el daño del tejido, la fuente de calor se
10 apaga en forma automática luego de 45 segundos.

En forma previa a la recepción del tratamiento con el compuesto, todos los animales se someten a estimulación táctil de las patas traseras y se asignan a grupos de tratamiento emparejados con base en la respuesta al dolor de la pata trasera lesionada. La prueba se realiza en ciego, con, por ejemplo, 10 ratas privadas
15 de agua por grupo. Los animales apropiados para la prueba son, por ejemplo, ratas macho Rj: Wistar (Hans) tal como se describió en forma previa para la prueba LES. La prueba incluye múltiples pruebas utilizando compuestos de referencia y compuestos de la presente invención. Además de pregabalina y MPEP tal como se describió en forma previa para la prueba LES, se puede utilizar duloxetina como un
20 compuesto de referencia ya que es un antihiperálgico con respecto al dolor neuropático asociado con diabetes y fibromialgia. Los compuestos se preparan y administran tal como se describió en forma previa para la prueba LES. La prueba se puede realizar utilizando el mismo lote de ratas operadas en forma repetida, con un descanso mínimo de 1 semana entre tratamientos. Asimismo, para aumentar la
25 comparabilidad con la prueba de conflicto de Vogel antes mencionada, en todas las pruebas, las ratas se someten a la privación de agua durante aproximadamente 48 horas antes de cada prueba. Para cada prueba del modelo Chung, se analizarán los datos al comparar los grupos tratados con los controles apropiados utilizando las pruebas de Student para datos no apareados.

30 Adicionalmente, se puede evaluar la actividad analgésica/anti-inflamatoria *in vivo* mediante la Prueba de la Pata en Formalina en el ratón tal como se describe en

[Wheeler–Aceto et al, *Psychopharmacology*, **1991**, 104, 35–44). Para la prueba, los ratones reciben una inyección intraplantar de 5% de formalina (25 µl) en la pata izquierda posterior. Este tratamiento provoca que los animales de control se laman la pata. El tiempo que se dedica a lamer la pata se cuenta durante 5 minutos, y se comienza inmediatamente luego de la inyección de formalina (etapa temprana) y durante 15 minutos, en donde se comienza 15 minutos luego de la inyección de formalina (etapa tardía).

La prueba se realiza en ciego, utilizando, por ejemplo, 10 ratones por grupo. Los animales apropiados para la prueba son, por ejemplo, ratones macho Rj: RMNI (Elevage Janvier), con un peso de 20 – 30 g (rango max. por experimento = 5 g) al comienzo de la prueba. Los animales se aclimatan tal como se describe para los animales utilizados en la prueba LES. La prueba incluye múltiples pruebas utilizando los compuestos de referencia (por ejemplo, morfina), compuestos comparativos (por ejemplo, gabapentina y duloxetina), y compuestos de la presente invención. Se pueden evaluar los compuestos de la invención en múltiples dosis tal como se describió en forma previa en la prueba LES, y administrar s.c. 60 minutos antes de la formalina en comparación con un grupo de control de vehículo, mientras que la morfina (64 mg/kg p.o.), la gabapentina (300 mg/kg p.o.) y la duloxetina (10 mg/kg p.o.) se administran p.o. 60 minutos antes que la formalina. Los datos se analizan al comparar los grupos tratados con los grupos de control de vehículo por medio de las pruebas Mann–Whitney U para datos no apareados.

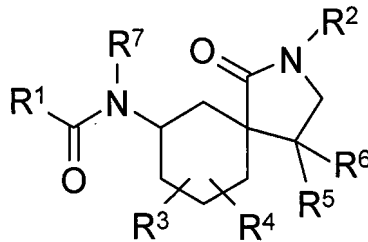
Se puede evaluar la esclerosis múltiple mediante el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) que se describe en [H. Y. Liu *et al. J. Neurosci. Res.*, **2002**, 70, 2: 238–48].

Aquellos expertos en la técnica reconocerán que se pueden realizar varios cambios y/o modificaciones a aspectos o realizaciones de la presente invención y que dichos cambios y/o modificaciones se pueden realizar sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubran dichas variaciones equivalentes que se encontrarán dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

Cada referencia que se citó en la presente solicitud, que incluyen las referencias a bibliografía, libros, patentes y solicitudes de patentes se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1) Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, o heterociclilo, que es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido independientemente con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo, amino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)NHR^{30}$, $-C(O)N(R^{30})R^{31}$, $-NHC(O)R^{30}$, $-N(R^{30})C(O)R^{31}$, $-NHR^{30}$, $-N(R^{30})R^{31}$, o $-OR^{30}$; en donde:

R^{30} y R^{31} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_1-C_6 que se sustituye opcionalmente con acilo, halógeno, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo}C_1-C_3)$, $-N(\text{alquilo}C_1-C_3)_2$, alquilheterociclilo C_1-C_3 , alquilcarbamato C_1-C_3 , $-C(O)NH(\text{alquilo}C_1-C_3)$, $-C(O)N(\text{alquilo}C_1-C_3)_2$, $-NHC(O)-\text{alquilo}C_1-C_3$, $-N(\text{alquilo}C_1-C_3)-C(O)-\text{alquilo}C_1-C_3$, OH, o $-O-\text{alquilo}C_1-C_6$; y

cada sustituyente arilo, heteroarilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con alquilo C_1-3 , cicloalquilo C_3-5 , alcoxi C_1-3 , hidroxilo, halógeno, ciano, trifluoroalquilo, o amino;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, alquilo C_1-3 , cicloalquilo C_3-5 , halógeno, o hidroxilo;

R^7 es H; o

R^1 y R^7 tomados juntos con el $-C(O)N-$ al cual se adhieren forman un heterocicloalquilo de 4- a 12 miembros mono- o bicíclico o heteroarilo, que opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos adicionales; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 2) El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son ambos arilo.
- 3) El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son ambos heteroarilo.
- 4) El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es arilo y R^2 es heteroarilo.
- 5) El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es heteroarilo y R^2 es arilo.
- 6) El compuesto de la reivindicación 1, en donde ya sea R^1 o R^2 es heteroarilo.
- 7) El compuesto de la reivindicación 1, en donde ya sea R^1 o R^2 es arilo.
- 8) El compuesto de la reivindicación 1, en donde por lo menos un arilo es fenilo.
- 9) El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es arilo o heteroarilo y R^2 es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo.
- 10) El compuesto de la reivindicación 1, en donde los mono-, di-, o tri-sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consta de metilo, metoxi, dimetilamino-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamino-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, flúor, $-C(O)NHCH_3$, fenilo, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluorometilo.
- 11) El compuesto de la reivindicación 10, en donde el fenilo, se sustituye opcionalmente con flúor.
- 12) El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[(5R,7R)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[(5S,7S)-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

3-Cloro-*N*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pirazin-2-carboxílico;

[2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

cis-N-[2-(3-Ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

cis-N-[2-(3-Ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-cloro-benzamida;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

trans-3-Fluoro-*N*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[(5R,7R)-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

3-Fluoro-*N*-(1-oxo-2-piridin-2-il-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

3-Fluoro-*N*-[(5R,7R)-2-(6-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

cis-3-Fluoro-*N*-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-[2-(4-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-[2-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[1-oxo-2-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(6-ciano-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

(1-oxo-2-piridin-2-il-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

(1-oxo-2-fenil-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

(1-oxo-2-m-tolil-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(5-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-metil-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(2-metil-piridin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

cis-*N*-[2-(6-Ciano-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro [4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pirazin-2-carboxílico;

[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

cis-3-Cloro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[2-(6-metil-pirazin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3-ciano-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[1-oxo-2-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

cis-3-Fluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-[2-(2-metil-piridin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[(5*R*,7*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(5-metil-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[(5*R*,7*R*)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(3,4-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

cis-*N*-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-isonicotinamida;

cis-*N*-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2-metil-isonicotinamida;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pirimidin-4-carboxílico;

[(5*R*,7*R*)-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[(5*S*,7*S*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[(5*R*,7*R*)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

(2-bencil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

cis-3-Metil-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-3,5-Difluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

{[2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-pirazin-2-carboxílico;

{2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

cis-3-Fluoro-*N*-{2-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-4-Fluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-3,4-Difluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-2-Fluoro-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-2-Metil-*N*-[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-isonicotinamida;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-hidroximetil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

N-[(5R,7R)-2-(3-Fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2-metil-isonicotinamida;

[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-trifluormetil-piridin-2-carboxílico;

[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico; o

cis-2-[2-(3-Cloro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

[(5S,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[(5R,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[(5S,7R)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[(5R,7S)-9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[9,9-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[9,9-difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[9,9-difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-piridin-2-carboxílico;

[(5S,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[(5R,7S)-2-(3,5-fluoro-fenil)-9,9-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[(5R,7S,9S)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[(5R,7S,9R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-9-hidroxi-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

N-[(5S,7R)-9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

N-[(5R,7S)-9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

cis-3-Fluoro-*N*-[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-dioxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[2-(3-fluoro-fenil)-1,9-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

trans-3-Fluoro-*N*-[2-(3-fluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[2-(3-fluoro-fenil)-9-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *trans*-6-metil-piridin-2-carboxílico;

[(5*S*,7*R*)-9,9-difluoro-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

cis-*N*-[9,9-Difluoro-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

[9,9-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

cis 3-Fluoro-*N*-[2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis 3-Fluoro-*N*-[2-(3-hidroxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-*N*-[(5*S*,7*S*)-2-(3-dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-[(-2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-{2-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenil]-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis -3-Fluoro-*N*-[2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-{1-oxo-2-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico;

cis-N-[2-(4-dimetilamino-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-(1-oxo-2-tiazol-2-il-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida;

[2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

cis-N-[2-(3-Ciano-5-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-tiazol-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-2-metil-tiazol-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido *cis*-pentanoico;

cis-N-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-butiramida;

3-Fluoro-*N*-[(5R,7R)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

3-Cloro-*N*-[(5R,7R)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[(2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-amida del ácido *cis*-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;

cis-3-Fluoro-*N*-[1-oxo-2-(2-trifluormetil-pirimidin-4-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-N-[2-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-3-fluoro-benzamida;

3-Metil-*N*-[(5R,7R)-2-(2-metil-pirimidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-(2-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-(2-etil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida;

cis-3-Fluoro-*N*-(2-propil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il)-benzamida;

[(5R,7R)-1-oxo-2-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

3-Fluoro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

3-Fluoro-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-benzamida;

[(5R,7R)-2-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13) El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

[9-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-9-fluoro-9-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[9-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[8,8-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-8,8-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-
amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-
amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del
ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[8,8-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del
ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del
ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-
amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del
ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-8-hidroxi-8-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-
amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[4,4-difluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del
ácido piridin-2-carboxílico;

[4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del
ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del
ácido piridin-2-carboxílico;

[4-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-
amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-
amida del ácido piridin-2-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-4,4-difluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida
del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-4-fluoro-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del
ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-4-fluoro-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(3,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[4,4-difluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[4-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[4-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-metil-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-7-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14) Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

15) Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico.

16) El uso de la reivindicación 15, en donde la enfermedad o trastorno cognitivo o neurodegenerativo se selecciona de un grupo que consta de un trastorno del estado de ánimo, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, neurodegeneración inducida por

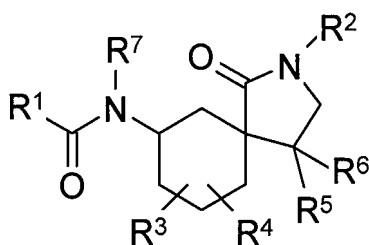
trauma, encefalopatía inducida por SIDA, encefalopatía no inducida por SIDA, síndrome del cromosoma X Frágil, trastorno del espectro autista, y una combinación de los mismos.

17) Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno de reflujo gastroesofágico.

18) Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia al alcohol.

RESUMEN

La presente invención proporciona derivados de espirolactama de la fórmula (I):

**(I)**

en donde $R^1 - R^7$ y X son como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y composiciones farmacéuticas y usos de los mismos.

1/4

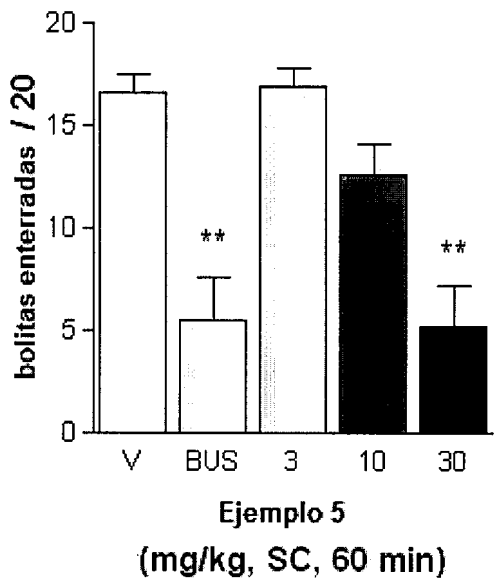
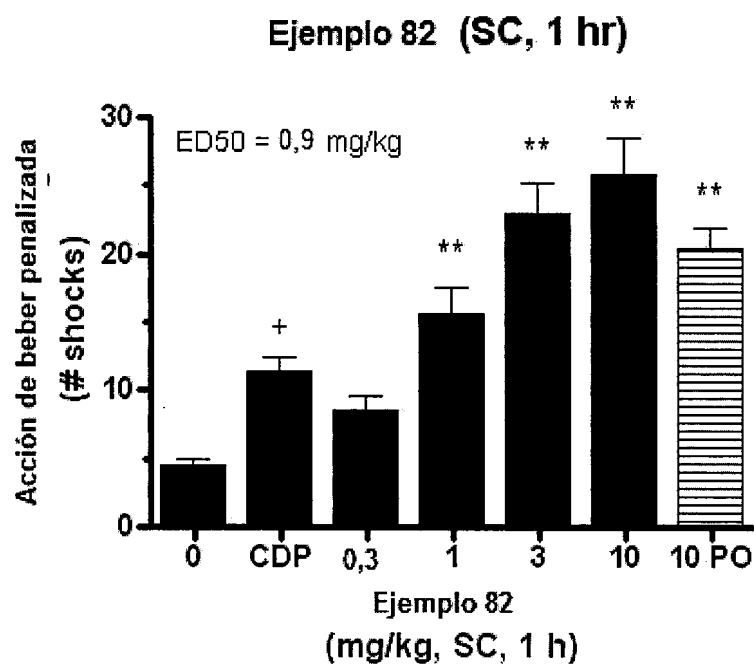


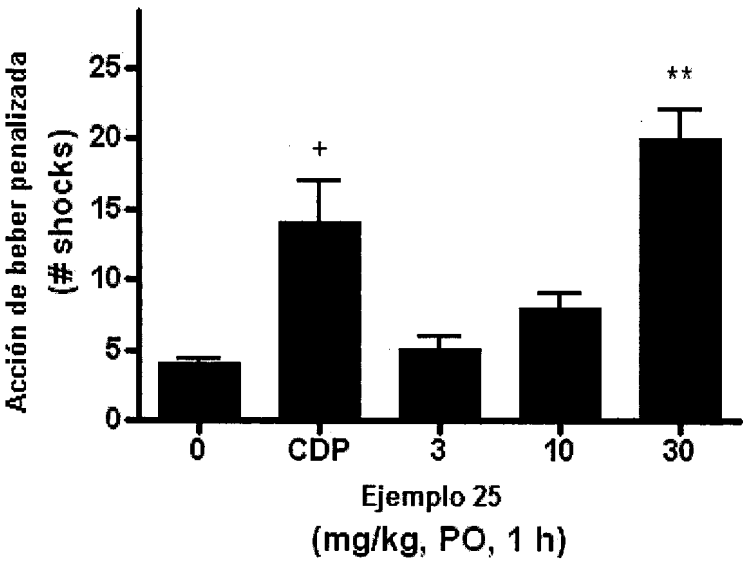
Figura 1



CDP:clorodiazepóxido (30 mg/kg, PO, 1 hr)
+ p < 0,01 vs. O utilizando prueba t de Student
** p < 0,01 utilizando ANOVA de una vía y prueba de Dunnett post-hoc
n = 10

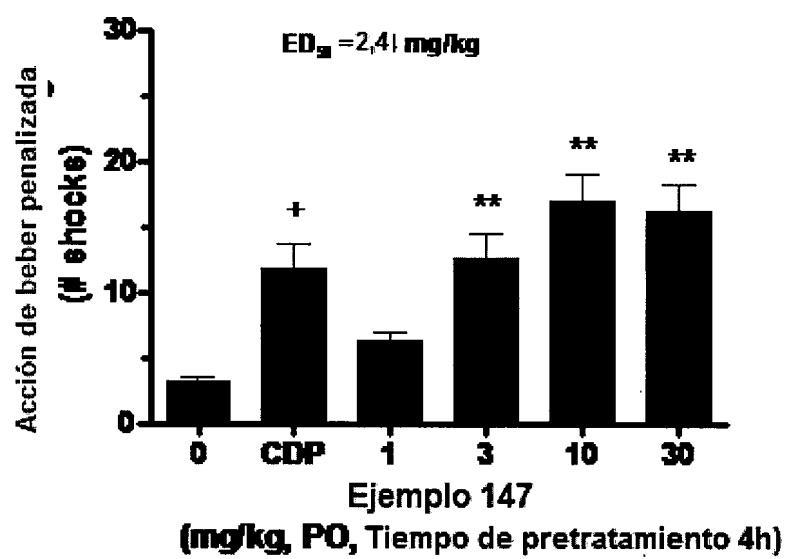
Figura 2

Ejemplo 25



CDP: clorodiazepóxido (30 mg/kg, PO, 1 hr)
+ p < 0,001 vs. 0 utilizando prueba t de Student
** p < 0,01 utilizando ANOVA de una vía y prueba de Dunnett post-hoc
n = 10

Figura 3



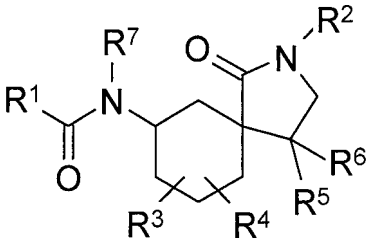
CDP: clorodiazepóxido (30 mg/kg, PO, 1 hr)
+ $p < 0,01$ vs. 0 utilizando prueba t de Student
** $p < 0,01$ utilizando ANOVA de una vía y prueba de Dunnett post-hoc
n = 10

Figura 4

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/255,837 28/10/2009 US (51) Int Cl: A01N 043/038 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) HAO ZHOU Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/05/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 26/10/2010 No. de solicitud PCT/US2010/054054 (87) Publicación internacional Fecha: 05/05/2011 N° publicación: WO 2011/053575 A1	
(54) Titulo:	

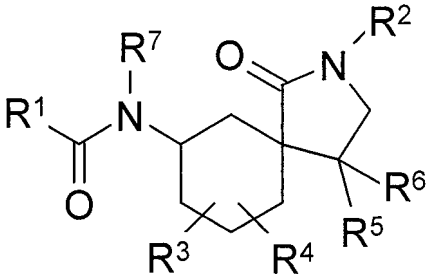
Resumen:

La presente invención proporciona derivados de espirolactama de la fórmula (I):



(I)

en donde R¹ – R⁷ y X son como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y composiciones farmacéuticas y usos de los mismos.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/54054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 43/38; A61K 31/40 (2010.01)
USPC - 514/412

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)
USPC: 514/412

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/408-409, 418 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Electronic Database Searched: PUBWEST (USPT, PGPUB, EPAB, JPAB), Google, Search Terms Used Spirolactam, gastroesophageal reflux, alcohol dependence, alcoholism, cognitive, neurodegenerative, psychiatric, neurological disease

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0099180 A1 (Mabry et al.) 16 April 2009 (16.04.2009) entire document especially para [0005] compound of formula I	1-18
Y	US 2008/0004304 A1 (Bell et al.) 03 January 2008 (03.01.2008) especially para [0007], [0083]-[0084], [0095], [0257], [0272]	1-18
Y	US 6,071,928 A (Curtis et al.) 6 January 2000 (06.01.2000) especially abstract; col 11, ln 21-25; col 12, ln 13-26; col 20, ln 40-46	17-18
A	US 4,463,013 A (Collins et al.) 31 July 1984 (31.07.1984) entire document	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent 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

09 December 2010 (09.12.2010)

Date of mailing of the international search report

27 DEC 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

Sobra

con

Artes

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

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0036562

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Abril 16 de 2012 - 08:28:54

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

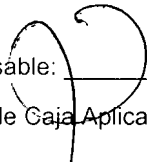
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455953234	16/04/2012	48.143.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
=====				

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

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068585- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 11:17:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 217

0010.03003-841-119-2

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

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 16 de 2012 - 08:29:07



No. 12-068585- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 11:17:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 217

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐