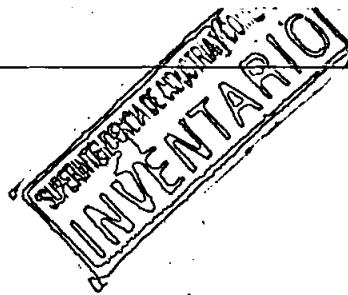


Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda



CF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-118017

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES CGRP MONOCÍCLICOS
SUSTITUIDOS

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907.

E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 Noviembre de 2008



No. 08-118017- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 16:23:55
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 312

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT.

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000190

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/010952

Fecha Mayo 4, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/133491

Fecha Noviembre 22, 2007

6

Título (54) ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES CGRP MONOCÍCLICOS
SUSTITUIDOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 410/12, C07D 409/14, C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 471/04, C07D 519/00, A61K 31/403, A61K 31/407, C07D 471/20, A61K 31/4184, A61K 31/4188, A61K 31/4439, A61K 31/438, A61K 31/4965, A61K 31/499

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 9, 2006

(31) Número de Solicitud

60/799.071

9

Comprobante de pago No. 08-86,616

Fecha Noviembre 4 de 2008

10

ANEXOS☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 07-055 340 . Adjunto copia simple

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT7US2007/010952

3

1. **Michael R. WOOD,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

2. **Ian M. BELL,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Britanico

3. **Steven N. GALLICCHIO,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4. **Harold G. SELNICK,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

5. **Craig A. STUMP,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

6. **C. Blair ZARTMAN,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 86,616
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81240762	04/11/2008	2,519,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PODER ESPECIAL

Yo el abajo firmante, J. Ian Raisbeck, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá, representante legal de OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA., sociedad limitada constituida en la República de Colombia, y obrando bajo las facultades otorgadas por el Poder General adjunto por la sociedad MERCK & Co. Inc., constituida de acuerdo a las leyes de New Jersey, Estados Unidos de América domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos de América, nombro por el presente a los Doctores CARLOS R. OLARTE y/o ANA MARIA FRIERI DEL CASTILLO y/o JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ y/o NATALIA CASTRO VELEZ, para que representen a la sociedad MERCK & Co. Inc., en la Republica de Colombia, en materia de patentes, y ante las autoridades ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses. Por el presente instrumento se revoca todo poder anteriormente otorgado por mi representada para realizar las gestiones antes mencionadas.

Dado y firmado el 28 de Mayo de 2007



J. IAN RAISBECK

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE COGNOMINOS Y FIRMA.

NOTARIA El Abogado Escrito Perteneciente a:

27

El presente documento es una copia
del original que se encuentra en el
archivo de la Notaría.

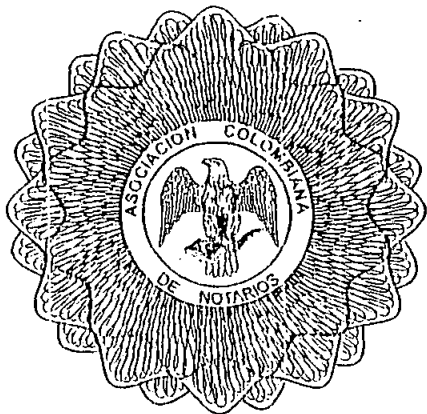
Con C.I. 79376996364613879905
Y APODOCA POR LA DURA QUE LA
AUTORIZA POR LA DURA QUE LA

El Notario:
[Signature]
Hoy: 27 MAY 2011

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VENTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
[Signature]
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Hoy: 27 Mayo D.C.

WK 4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -
TRESIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintidos - - - (22) días del mes de
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),
ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA - - -

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.- - - - -
NIT: 830122870-6.- - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor edad,
vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y
representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con
número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad
legalmente constituida mediante escritura pública número mil
ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de
Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo
acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por
la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su
protocolización y declaró - - - - -

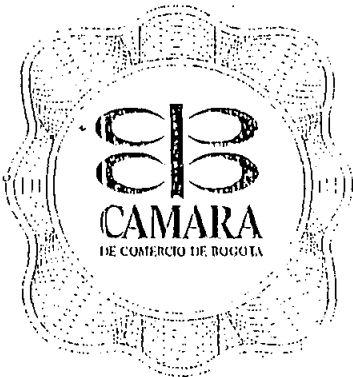
PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder
con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

PODER GENERAL - - - - -

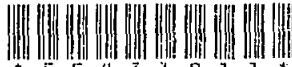
suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST COLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.-----

libramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C. nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o subrogados judiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sea en administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante las autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones, y demandas, para demandar, reconvenir, contestar demandas y excepciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y cualquier tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; pagar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, transigir, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión, o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar y ejecutar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese el presente, con todas las demás facultades que resulten necesarias; hacer cualquier otra cosa que sea necesaria para el cumplimiento de los fines, y hacer cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

En fe: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----



01



* 5 6 4 7 1 8 1 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C25020105804PCT0708

HOJA : 001

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURA	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	INSCRIPCION	FECHA
0001328	2003/07/04	00039	BOGOTA D.C.	00887749	2003/07/09

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

NOTARIA 39 DE BOGOTA
Marta Augusta Rojas G. Dada

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

C.C. 00045483209

NO. CUOTAS: 4,000.00

VALOR:\$40,000,000.00

RAISBECK LLINAS JAMES IAN

C.C. 00079376996

NO. CUOTAS: 4,000.00

VALOR:\$40,000,000.00

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

C.C. 00079782747

NO. CUOTAS: 4,000.00

VALOR:\$40,000,000.00

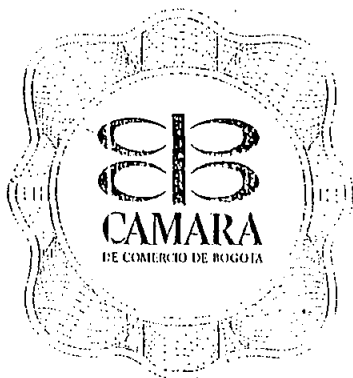
TOTALES

NO. CUOTAS: 12,000.00

VALOR :\$120,000,000.00

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



01



* 5 6 4 7 1 8 1 2 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

* * * * *

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C.00079782747
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE	
RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C.00079376996
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE	
FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO	C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C.

T-A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABLES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON INFORMATIVOS

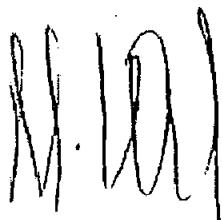
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24

FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.



9

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:

(Firmado)

Sello: "Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey - Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".

MINISTERIO DE REDES COMERCIALES
573217
Jorge Sierra
CONSULADO DE NEW JERSEY
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Barbara Ann Cozzi
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Barbara Ann Cozzi, Notario
<u>Certificado</u>	
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	6 de February de 2007
7. Por:	Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A282565
9. Sello / estampilla:	El Estado de New Jersey - Sello del Estado
10. Firma:	Bradley Abelow

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 MAR 1 A 8:49
Jefe de Delegaciones
S. DIAZ

El presente documento es una copia de la original que se encuentra en el archivo de la Notaría.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REY
Licencia 176 - 1593 Minju

certificación:

certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Merck & Co.Inc. - Apost."

fecha: 15 de Febrero de 2007.

traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

e-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9508



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

10

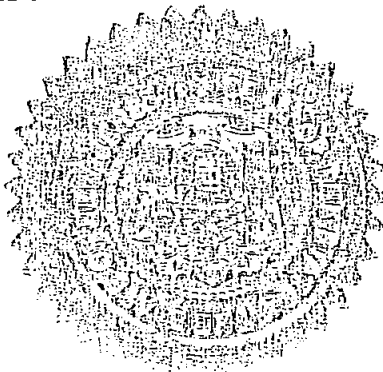
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

General Power

The undersigned,

MERCK & CO., INC.

domiciled in

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Poder General

El suscrito,

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

Donna L. Margiotto

Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

February 1,

2007

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, February 1, 2007
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Donna L. Margiotto
of legal age and domiciled in
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Manager, Patent
Administration
of MERCK & CO., INC.

3. That MERCK & CO., INC.,
having its principal place of business located in
New Jersey, USA.

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

Corporate Resolution No. 5 - Patent
Matters, amended October 24, 2006 by the
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at
a meeting held on October 24, 2006.

NOTARY PUBLIC (Signature): X

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Donna L. Margiotto
mayor de edad y domiciliado
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

con sede principal ubicada en

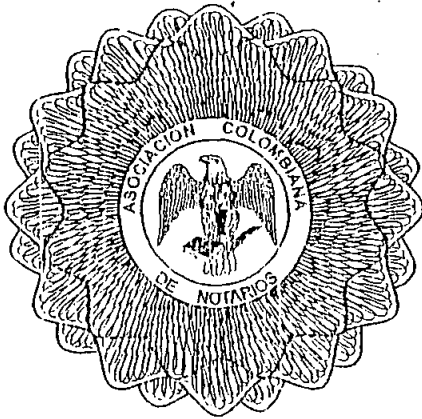
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

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

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

NOTARIA VERIFICADA
María Eugenia Rios - J. J. J. J.

WK 4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA -----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

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

4. Que -----

con sede principal ubicada en -----

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

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

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

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

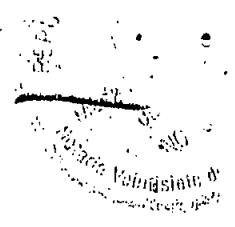
TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés: -----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008". -----

APOSTILLA



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presenté documento público -----

2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----

4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey) -----

6) El 6 de February de 2007 -----

7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey. -----

8 Bajo el No. A282565 -----

9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jersey- Sello del Estado--

10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa
del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

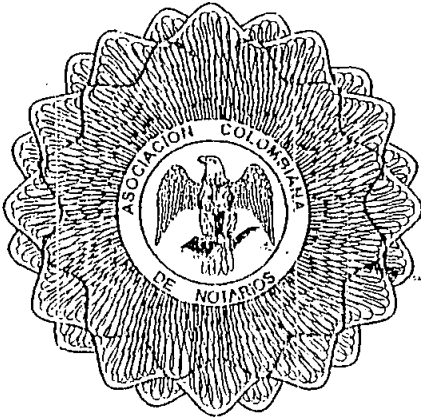
E-mail: treseser1@yahoo.com 9508- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos: WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371.-----

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

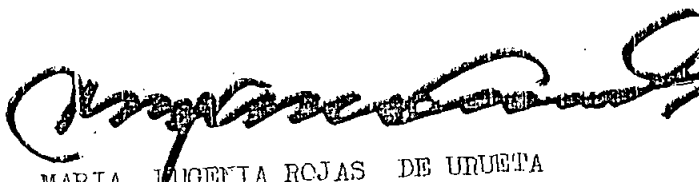
IVA \$ 14.642.00 ✓

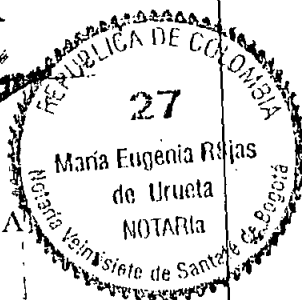
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 Bogotá

TEL: 601-7700




MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA

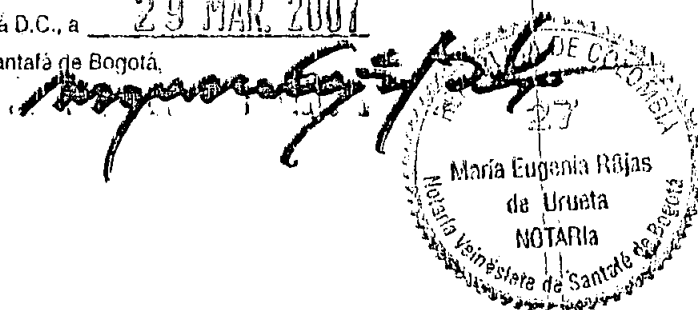


red b.

Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 312
de fecha 22 de Marzo de 2007
tomada de su original que expido en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1349 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 29 MAR. 2007
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá,



EN BLANCO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 November 2007 (22.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/133491 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) C07D 471/20 (2006.01)
 C07D 409/14 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)
 C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
 A61K 31/403 (2006.01) A61K 31/499 (2006.01)
 A61K 31/407 (2006.01)

New Jersey 07065-0907 (US). ZARTMAN, C. Blair
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey
07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/010952

(22) International Filing Date: 4 May 2007 (04.05.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/799,071 9 May 2006 (09.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK
& CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WOOD, Michael,
R. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New
Jersey 07065-0907 (US). BELL, Ian, M. [GB/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
(US). GALLICCHIO, Steven, N. [US/US]; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).
SELNICK, Harold, G. [US/US]; 126 East Lincoln Ave-
nue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). STUMP,
Craig, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,

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

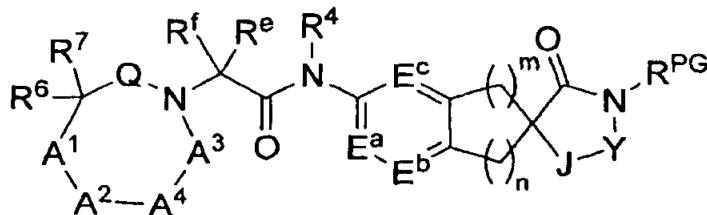
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED SPIROCYCLIC CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula I: I (wherein variables A¹, A², A³, A⁴, M, N, J, Q, R⁴, E^a, E^b, E^c, R⁶, R⁷, R^c, R^f, R^{pg} and Y are as described herein) which are antagonists of CGRP receptors and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the CGRP is involved, such as migraine. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which CGRP is involved.

15

TITLE OF THE INVENTION

SUBSTITUTED SPIROCYCLIC CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) is a naturally occurring 37-amino acid peptide that is generated by tissue-specific alternate processing of calcitonin messenger RNA and is widely distributed in the central and peripheral nervous system. CGRP is localized predominantly in sensory afferent and central neurons and mediates several biological actions, including vasodilation. CGRP is expressed in alpha- and beta-forms that vary by one and three
10 amino acids in the rat and human, respectively. CGRP-alpha and CGRP-beta display similar biological properties. When released from the cell, CGRP initiates its biological responses by binding to specific cell surface receptors that are predominantly coupled to the activation of adenylyl cyclase. CGRP receptors have been identified and pharmacologically evaluated in several tissues and cells, including those of brain, cardiovascular, endothelial, and smooth
15 muscle origin.

Based on pharmacological properties, these receptors are divided into at least two subtypes, denoted CGRP₁ and CGRP₂. Human α -CGRP-(8-37), a fragment of CGRP that lacks seven N-terminal amino acid residues, is a selective antagonist of CGRP₁, whereas the linear analogue of CGRP, diacetoamido methyl cysteine CGRP ([Cys(ACM)2,7]CGRP), is a selective
20 agonist of CGRP₂. CGRP is a potent neuromodulator that has been implicated in the pathology of cerebrovascular disorders such as migraine and cluster headache. In clinical studies, elevated levels of CGRP in the jugular vein were found to occur during migraine attacks (Goadsby et al., Ann. Neurol., 1990, 28, 183-187), salivary levels of CGRP are elevated in migraine subjects between attacks (Bellamy et al., Headache, 2006, 46, 24-33), and CGRP itself has been shown to
25 trigger migrainous headache (Lassen et al., Cephalalgia, 2002, 22, 54-61). In clinical trials, the CGRP antagonist BIBN4096BS has been shown to be effective in treating acute attacks of migraine (Olesen et al., New Engl. J. Med., 2004, 350, 1104-1110) and was able to prevent headache induced by CGRP infusion in a control group (Petersen et al., Clin. Pharmacol. Ther., 2005, 77, 202-213).

30 CGRP-mediated activation of the trigeminovascular system may play a key role in migraine pathogenesis. Additionally, CGRP activates receptors on the smooth muscle of intracranial vessels, leading to increased vasodilation, which is thought to contribute to headache pain during migraine attacks (Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9). The middle meningeal
35 artery, the principle artery in the dura mater, is innervated by sensory fibers from the trigeminal ganglion which contain several neuropeptides, including CGRP. Trigeminal ganglion stimulation in the cat resulted in increased levels of CGRP, and in humans, activation of the trigeminal

16

system caused facial flushing and increased levels of CGRP in the external jugular vein (Goadsby et al., *Ann. Neurol.*, 1988, 23, 193-196). Electrical stimulation of the dura mater in rats increased the diameter of the middle meningeal artery, an effect that was blocked by prior administration of CGRP(8-37), a peptide CGRP antagonist (Williamson et al., *Cephalalgia*, 5 1997, 17, 525-531). Trigeminal ganglion stimulation increased facial blood flow in the rat, which was inhibited by CGRP(8-37) (Escott et al., *Brain Res.* 1995, 669, 93-99). Electrical stimulation of the trigeminal ganglion in marmoset produced an increase in facial blood flow that could be blocked by the non-peptide CGRP antagonist BIBN4096BS (Doods et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 129, 420-423). Thus the vascular effects of CGRP may be attenuated, prevented or 10 reversed by a CGRP antagonist.

CGRP-mediated vasodilation of rat middle meningeal artery was shown to sensitize neurons of the trigeminal nucleus caudalis (Williamson et al., *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin*, Landes Bioscience, 2000, 245-247). Similarly, distention of dural blood vessels during migraine headache may 15 sensitize trigeminal neurons. Some of the associated symptoms of migraine, including extra-cranial pain and facial allodynia, may be the result of sensitized trigeminal neurons (Burstein et al., *Ann. Neurol.* 2000, 47, 614-624). A CGRP antagonist may be beneficial in attenuating, preventing or reversing the effects of neuronal sensitization.

The ability of the compounds of the present invention to act as CGRP antagonists 20 makes them useful pharmacological agents for disorders that involve CGRP in humans and animals, but particularly in humans. Such disorders include migraine and cluster headache (Doods, *Curr Opin Inves Drugs*, 2001, 2 (9), 1261-1268; Edvinsson et al., *Cephalalgia*, 1994, 14, 320-327); chronic tension type headache (Ashina et al., *Neurology*, 2000, 14, 1335-1340); pain (Yu et al., *Eur. J. Pharm.*, 1998, 347, 275-282); chronic pain (Hulsebosch et al., *Pain*, 2000, 86, 25 163-175); neurogenic inflammation and inflammatory pain (Holzer, *Neurosci.*, 1988, 24, 739-768; Delay-Goyet et al., *Acta Physiol. Scand.* 1992, 146, 537-538; Salmon et al., *Nature Neurosci.*, 2001, 4(4), 357-358); eye pain (May et al. *Cephalalgia*, 2002, 22, 195-196), tooth pain (Awawdeh et al., *Int. Endocrin. J.*, 2002, 35, 30-36), non-insulin dependent diabetes mellitus (Molina et al., *Diabetes*, 1990, 39, 260-265); vascular disorders; inflammation (Zhang et al., 30 *Pain*, 2001, 89, 265), arthritis, bronchial hyperreactivity, asthma, (Foster et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, 1992, 657, 397-404; Schini et al., *Am. J. Physiol.*, 1994, 267, H2483-H2490; Zheng et al., *J. Virol.*, 1993, 67, 5786-5791); shock, sepsis (Beer et al., *Crit. Care Med.*, 2002, 30 (8), 1794-1798); opiate withdrawal syndrome (Salmon et al., *Nature Neurosci.*, 2001, 4(4), 357-358); morphine tolerance (Menard et al., *J. Neurosci.*, 1996, 16 (7), 2342-2351); hot flashes in men and 35 women (Chen et al., *Lancet*, 1993, 342, 49; Spetz et al., *J. Urology*, 2001, 166, 1720-1723); allergic dermatitis (Wallengren, *Contact Dermatitis*, 2000, 43 (3), 137-143); psoriasis; encephalitis, brain trauma, ischaemia, stroke, epilepsy, and neurodegenerative diseases

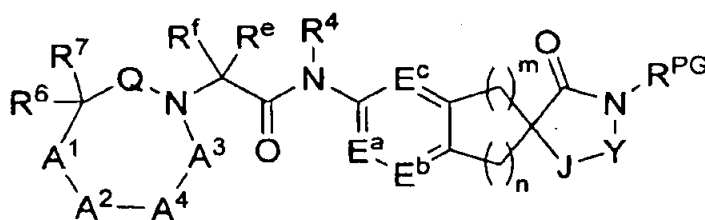
(Rohrenbeck et al., *Neurobiol. of Disease* 1999, 6, 15-34); skin diseases (Geppetti and Holzer, Eds., *Neurogenic Inflammation*, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), neurogenic cutaneous redness, skin rosaceousness and erythema; tinnitus (Herzog et al., *J. Membrane Biology*, 2002, 189(3), 225); inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, (Hoffman et al.

5 Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4) 414-422) and cystitis. Of particular importance is the acute or prophylactic treatment of headache, including migraine and cluster headache.

The present invention relates to compounds that are useful as ligands for CGRP receptors, in particular antagonists for CGRP receptors, processes for their preparation, their use
10 in therapy, pharmaceutical compositions comprising them and methods of therapy using them.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds of the formula I:



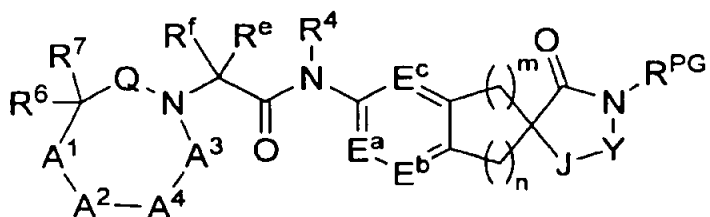
(D)

15

(wherein variables A¹, A², A³, A⁴, m, n, J, Q, R⁴, E^a, E^b, E^c, R⁶, R⁷, R^c, R^f, R^{PG} and Y are as described herein) which are antagonists of CGRP receptors and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which CGRP is involved, such as migraine. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which CGRP is involved.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds of the formula I:



I

wherein:

A¹ is selected from:

- (1) -O-,
- (2) -S(O)_v-,
- (3) -Si(OR^a)-C₁₋₄alkyl-, where alkyl is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
- (4) -Si(C₁₋₄alkyl)₂-, where each alkyl is independently unsubstituted or substituted with 1-5 halo-,
- (5) -CR⁶R⁷-,
- (6) -N(R⁸)-,
- (7) -(C=O)-,
- (8) -C(R⁸)(R^a)-,
- (9) -C(N(R^b)-SO₂R^d)(R^a)-,
- (10) -C(N(R^b)(C=O)R^a)(R^a)-,
- (11) -C(N(R^b)(C=O)OR^a)(R^a)-,
- (12) -CR¹⁰R¹¹-, and
- (13) -N(R¹¹)-;

A² is selected from:

- (1) -CR⁶R⁷-,
- (2) -CR¹⁰R¹¹-, and
- (3) -(C=O)-;

A³ is selected from:

- (1) -CR⁶R⁷-,
- (2) -N(R⁸)-,
- (3) -CR¹⁰R¹¹-, and

(4) $-N(R^{11})-$;

A^4 is selected from:

- 5 (1) $-CR^6R^7-$,
 (2) $-(C=O)-$,
 (3) $-N(R^8)-$,
 (4) $-CR^{10}R^{11}-$,
 (5) $-N(R^{11})-$, and
 (6) a bond between A^2 and A^3 ;

E^a is selected from:

- 10 (1) $-C(R^{5a})=$,
 (2) $-N=$, and
 (3) $-(N^+-O^-)=$;

E^b is selected from:

- 15 (1) $-C(R^{5b})=$,
 (2) $-N=$, and
 (3) $-(N^+-O^-)=$;

E^c is selected from:

- 20 (1) $-C(R^{5c})=$,
 (2) $-N=$, and
 (3) $-(N^+-O^-)=$;

Q is selected from:

- 25 (1) $-(C=O)-$,
 (2) $-SO_2-$,
 (3) $-SO-$, and
 (4) $-C(R^a)_2-$;

R^4 is selected from:

- (1) hydrogen,
 (2) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 30 (a) halo,
 (b) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
 (c) $-CF_3$, and
 (d) $-O-R^a$,
 (3) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
 35 (4) benzyl, and
 (5) phenyl;

R^{5a} , R^{5b} and R^{5c} are each independently selected from:

20

- (1) hydrogen,
- (2) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- (3) halo,
- (4) $-OR^a$, and
- 5 (5) $-CN$;

R^6 and R^7 are each independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - 10 (a) halo,
 - (b) $-OR^a$,
 - (c) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
 - (d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
 - 20 (iii) $-OR^a$,
 - (iv) $-NR^bR^c$,
 - (v) $-CN$, and
 - (vi) oxo;
 - (e) $-CO_2R^a$,
 - 25 (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 - (g) $-S(O)_vR^d$,
 - (h) $-CN$,
 - (i) $-NR^bR^c$,
 - (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 - 30 (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 - (l) $-CF_3$,
 - (m) $-O-CO_2R^d$,
 - (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 - (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$, and
 - 35 (p) $-C(=O)R^a$,
- (3) $-C_{3-8}$ cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

21

- (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) -C₁₋₄alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 halo, and
 (d) -OR^a,
- 5 (4) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 10 (b) -OR^a,
 (c) -C₃₋₆cycloalkyl,
 (d) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (i) halo,
 15 (ii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 (iii) -OR^a,
- (e) -CO₂R^a,
 (f) -C(=O)NR^bR^c,
 (g) -S(O)_vR^d,
 20 (h) -CN,
 (i) -NR^bR^c,
 (j) -N(R^b)C(=O)R^a,
 (k) -N(R^b)SO₂R^d,
 (l) -O-CO₂R^d,
 25 (m) -O-(C=O)-NR^bR^c,
 (n) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c,
 (o) -C(=O)R^a,
 (p) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 (q) oxo;
- 30 (5) halo,
 (6) -OR^a,
 (7) -CN,
 (8) -CO₂R^a,
 (9) -N(R^b)C(=O)R^a,
 35 (10) -NR^bR^c,
 (11) -C(=O)NR^bR^c, and
 (12) -O(C=O)R^a;

or R⁶ and R⁷ and the carbon atom or atoms to which they are attached join to form a ring selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, dioxolanyl, dioxanyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiapyranyl, oxetanyl, thietanyl and tetrahydrothienyl, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- 10 (a) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
- (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - (iii) -C₃₋₆cycloalkyl,
 - 15 (iv) -CO₂R^a,
 - (v) -NR^bR^c,
 - (vi) -S(O)_vR^d,
 - (vii) -C(=O)NR^bR^c, and
 - (viii) phenyl,
- 20 (b) -C₃₋₆cycloalkyl, wherein the C₃₋₆cycloalkyl group is optionally fused to the ring, and which C₃₋₆cycloalkyl group is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
- (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - 25 (iii) -C₃₋₆cycloalkyl,
 - (iv) -CO₂R^a,
 - (v) -NR^bR^c,
 - (vi) -S(O)_vR^d,
 - (vii) -C(=O)NR^bR^c, and
 - 30 (viii) phenyl,
- (c) phenyl or heterocycle, wherein heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, imidazolyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, thiazolyl and oxazolyl, wherein the phenyl or heterocycle is optionally fused to the ring, and which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- 35 (i) halo,

A3

- (ii) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
 (iii) $-OR^a$,
 (iv) $-CO_2R^a$,
 (v) $-O(C=O)R^a$,
 5 (vi) $-CN$,
 (vii) $-NR^bR^c$,
 (viii) oxo,
 (ix) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (x) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 10 (xi) $-N(R^b)CO_2R^a$,
 (xii) $-O(C=O)NR^bR^c$, and
 (xiii) $-S(O)_vR^d$,
 (d) $-OR^a$,
 (e) $-CO_2R^a$,
 15 (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (g) $-S(O)_vR^d$,
 (h) $-CN$,
 (i) halo,
 (j) $-NR^bR^c$,
 20 (k) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 (l) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 (m) $-O-CO_2R^d$,
 (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
 25 (p) $-C(=O)R^a$, and
 (q) oxo;

R^8 is independently selected from:

- (1) hydrogen,
 (2) $-C(=O)R^a$,
 30 (3) $-CO_2R^a$,
 (4) $-S(=O)R^d$,
 (5) $-SO_2R^d$,
 (6) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (7) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each
 35 independently selected from:
 (a) halo,
 (b) $-OR^a$,

- (c) -C₃₋₆cycloalkyl,
- (d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (i) halo,
- (ii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo, and
- (iii) -OR^a,
- (iv) -NR^bR^c,
- (v) -C(=O)R^a,
- (vi) -CO₂R^a, and
- (vii) oxo,
- (e) -CO₂R^a,
- (f) -C(=O)NR^bR^c,
- (g) -S(O)_vR^d,
- (h) -CN,
- (i) -NR^bR^c,
- (j) -N(R^b)C(=O)R^a,
- (k) -N(R^b)SO₂R^d,
- (l) -CF₃,
- (m) -O-CO₂R^d,
- (n) -O-(C=O)-NR^bR^c,
- (o) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c, and
- (p) -C(=O)R^a,
- (8) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
- (b) -CN,
- (c) -OR^a, and
- (d) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

or R⁷ and R⁸ and the atoms to which they are attached join to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered alkyl- or heteroalkyl-ring optionally containing an additional heteroatom selected from N, O, and S, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
(b) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from: halo, OR^a, CN, and -C(=O)OR^a,
(c) -OR^a, and
5 (d) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

R¹⁰ is independently selected from:

- (1) hydrogen,
(2) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each
10 independently selected from:
(a) halo,
(b) -OR^a,
(c) -CN,
(d) phenyl, and
15 (e) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
(3) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

R¹¹ is independently selected from the group consisting of:

- phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, biphenyl, phenanthryl, anthryl, azepinyl,
20 azepanyl, azetidiny, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl,
benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzofuryl, 1,3-benzodioxolyl, benzothiazolyl,
benzothienyl, benzoxazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, chromanyl, cinnoliny,
dibenzofuranyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzothienyl, dihydrobenzothiopyranyl,
dihydrobenzothiopyranyl sulfone, furyl, furanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl,
25 indoliny, indolyl, isochromanyl, isoindoliny, isoquinoliny, isothiazolidinyl, isothiazolyl,
morpholiny, naphthyridiny, oxadiazolyl, 2-oxoazepiny, 4-oxonaphthyridiny, 2-
oxopiperaziny, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxopyridyl, 2-oxoquinoliny,
piperidyl, piperaziny, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazolyl, pyridaziny, pyridiny, pyridyl,
pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, quinazoliny, quinoliny, quinoxaliny,
30 tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroimidazopyridiny, tetrahydroisoquinoliny,
tetrahydroquinoliny, tetrazolyl, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxide,
thiamorpholiny sulfone, thiazolyl, thiazoliny, thienofuryl, thienothienyl, thienyl,
triazolyl, isoxazolyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, oxetanyl,
tetrahydrothiapyranyl, and thietanyl, where R¹¹ is unsubstituted or substituted with 1-5
35 substituents each independently selected from R¹², R¹³, R¹⁴, R^{15a} and R^{15b};

R¹², R¹³, R¹⁴, R^{15a} and R^{15b} are each independently selected from:

AL

- (1) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - 5 (c) -C₃₋₆cycloalkyl,
 - (d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently
10 selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo, and
 - (iii) -OR^a,
 - (e) -CO₂R^a,
 - 15 (f) -C(=O)NR^bR^c,
 - (g) -S(O)_vR^d,
 - (h) -CN,
 - (i) -NR^bR^c,
 - (j) -N(R^b)C(=O)R^a,
 - 20 (k) -N(R^b)SO₂R^d,
 - (l) -CF₃,
 - (m) -O-CO₂R^d,
 - (n) -O-(C=O)-NR^bR^c,
 - (o) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c, and
 - 25 (p) -C(=O)R^a,
- (2) -C₁₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 - (b) -CN,
 - 30 (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
 - (d) -OR^a, and
 - (e) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents where the substituents are each independently selected from:
 - (i) -OR^a,
 - 35 (ii) halo,
 - (iii) -CN, and
 - (iv) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5

halo,

- (3) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) $-C_{3-6}cycloalkyl$,
- (d) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 - (iii) $-OR^a$,
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-O-CO_2R^d$,
- (m) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (n) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
- (o) $-C(=O)R^a$, and
- (p) $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,

- (4) halo,
- (5) oxo,
- (6) $-OR^a$,
- (7) $-CN$,
- (8) $-CO_2R^a$,
- (9) $-C(=O)R^a$,
- (10) $-NR^bR^c$,
- (11) $-S(O)_vR^d$,
- (12) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (13) $-O-CO_2R^d$,
- (14) $-N(R^b)CO_2R^d$,
- (15) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,

(16) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,(17) $-SO_2NR^bR^c$,(18) $-N(R^b)SO_2R^d$,

5 or R^{15a} and R^{15b} and the atom(s) to which they are attached join to form a ring selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thietanyl and tetrahydrothienyl, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- 10 (a) $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
- (i) halo,
 - (ii) $-OR^a$,
 - (iii) $-C_{3-6}cycloalkyl$,
 - 15 (iv) $-CO_2R^a$,
 - (v) $-NR^bR^c$,
 - (vi) $-S(O)_vR^d$,
 - (vii) $-C(=O)NR^bR^c$, and
 - (viii) phenyl,
- 20 (b) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- 25 (i) halo,
 - (ii) $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo, and
 - (iii) $-OR^a$,
 - (c) $-OR^a$,
 - (d) halo,
 - 30 (e) $-CO_2R^a$,
 - (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 - (g) $-S(O)_vR^d$,
 - (h) $-CN$,
 - (i) $-NR^bR^c$,
 - 35 (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 - (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 - (l) $-O-CO_2R^d$,

- (m) $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$,
- (n) $-\text{NR}^b-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$, and
- (o) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;

R^{PG} is independently selected from:

- 5 (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^a$,
- (4) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,
- (5) $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^c)_2$,
- 10 (6) $-(\text{CH}_2)_k\text{-phenyl}$, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
 - (a) halo,
 - (b) $-\text{OR}^a$,
 - (c) $-\text{CN}$, and
 - 15 (d) $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

J is independently selected from:

- (1) $=\text{C}(\text{R}^{16a})-$,
- (2) $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$,
- (3) $-\text{C}(=\text{O})-$, and
- 20 (4) $-\text{N}(\text{R}^b)-$;

Y is independently selected from:

- (1) $=\text{C}(\text{R}^{16b})-$,
- (2) $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$,
- (3) $-\text{C}(=\text{O})-$,
- 25 (4) $=\text{N}-$, and
- (5) $-\text{N}(\text{R}^{16b})-$;

R^{17} and R^{18} are each independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) halo,
- 30 (3) $-\text{OR}^a$,
- (4) $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, which is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:
 - (a) halo,
 - (b) $-\text{OR}^a$,
 - 35 (c) $-\text{CN}$,
 - (d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, piperazinyl,

30

pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- 5 (i) -OR^a,
(ii) halo,
(iii) -CN,
(iv) -C₁₋₆alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
10 (5) phenyl or heterocycle wherein heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
15 (a) halo,
(b) -CN,
(c) -OR^a,
(d) nitro,
(e) -C₁₋₆alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

20 or R¹⁷ and R¹⁸ and the atom to which they are attached join to form a 4-, 5-, or 6-membered ring optionally containing a heteroatom selected from N, O, and S, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
(b) -OR^a,
25 (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
(d) phenyl;

R^{16a} and R^{16b} are each independently selected from:

- (1) hydrogen,
(2) -C₁₋₄alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each
30 independently selected from:
(a) halo,
(b) -OR^a,
(c) -C₃₋₆cycloalkyl,
(d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from:
35 imidazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl,

31

isoxazolyl and morpholinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:

- (i) halo,
- (ii) -OR^a,
- (iii) -CN, and
- (iv) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,

(3) phenyl or heterocycle, wherein heterocycle is selected from: imidazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, isoxazolyl and morpholinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -C₃₋₆cycloalkyl,
- (d) -C₁₋₄alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
- (e) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 - (iii) -OR^a,

- (4) halo,
- (5) -OR^a,
- (6) -CN,
- (7) -CO₂R^a,
- (8) -NR^bR^c, and
- (9) -C(=O)NR^bR^c;

or R^{16a} and R^{16b} and the atom(s) to which they are attached join to form a ring selected from cyclopentenyl, cyclohexenyl, phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, furanyl, dihydrofuranyl, dihydropyranyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, triazolyl, thienyl, dihydrothienyl and dihydrothiopyranyl, which ring is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (a) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - (iii) -C₃₋₆cycloalkyl,

- (iv) phenyl or heterocycle, wherein heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl and morpholinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (I) -OR^a,
 - (II) halo,
 - (III) -CN, and
 - (IV) -C₁₋₆alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- (v) -CO₂R^a,
- (vi) -NR^bR^c,
- (vii) -S(O)_vR^d,
- (viii) -C(=O)NR^bR^c,
- (ix) -N(R^b)CO₂R^a, and
- (x) -N(R^b)SO₂R^d,
- (b) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl and morpholinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - (iii) -CN, and
 - (iv) -C₁₋₆alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- (c) halo,
- (d) -S(O)_vR^d,
- (e) -OR^a,
- (f) -CN,
- (g) -C(=O)R^a,
- (h) -NR^bR^c,
- (i) -C(=O)NR^bR^c,
- (j) -CO₂R^a,
- (k) -(NR^b)CO₂R^a,
- (l) -O-(C=O)-NR^bR^c,
- (m) -(NR^b)-(C=O)-NR^bR^c,
- (n) oxido,

33

- (o) oxo, and
- (p) $-(NR^b)SO_2R^d$;

R^a is independently selected from:

- (1) hydrogen,
- 5 (2) C_{1-6} alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-7 substituents each independently selected from:
 - (a) halo,
 - (b) $-O-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
 - (c) hydroxyl,
 - 10 (d) $-CN$, and
 - (e) phenyl or heterocycle wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, furanyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is
 - 15 unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) $-O-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
 - (iii) $-CN$,
 - 20 (iv) nitro,
 - (v) hydroxyl, and
 - (vi) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- (3) phenyl or heterocycle wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, furanyl, piperazinyl,
- 25 pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
 - (a) halo,
 - (b) $-CN$,
 - 30 (c) $-O-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
 - (d) nitro,
 - (e) hydroxyl, and
 - (f) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
- (4) $-C_{3-6}$ cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;
- 35 R^b and R^c are independently selected from:
 - (1) hydrogen,

- (2) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-7 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -CN,
 - (d) -CO₂R^a,
 - (e) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny, furanyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - (iii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 - (iv) nitro,
- (3) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny, furanyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
 - (d) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
 - (e) -CN, and
 - (f) -CO₂R^a,
- (4) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo; or R^b and R^c and the nitrogen to which they are attached join to form a 4-, 5-, or 6-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from N, O, and S, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 - (b) -OR^a, and
 - (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 - (d) phenyl;

79

R^d is independently selected from:

- (1) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -CO₂R^a,
 - (d) -CN, and
 - (e) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, furanyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - (iii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 - (iv) nitro,
- (2) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, furanyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
 - (d) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo
 - (e) -CN, and
 - (f) -CO₂R^a, and
- (3) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

30 R^e and R^f are independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) -C₁₋₄alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- (3) phenyl, and
- (4) benzyl;

35 or where R^e and R^f and the atom to which they are attached join to form a 3-, 4-, 5-, or 6-membered ring optionally containing a heteroatom selected from N, O, and S, wherein

36

the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- 5 (c) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
- (d) phenyl;

m is 1, 2, or 3;

n is 1, 2, or 3;

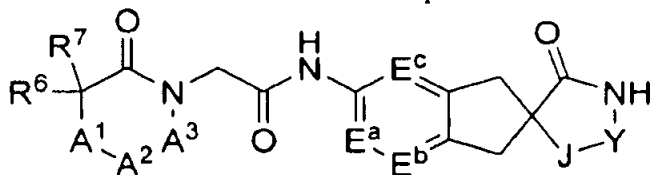
v is 0, 1, or 2;

10 k is 0, 1, or 2;

and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers and diastereomers thereof.

15

An embodiment of the invention includes compounds of formula Ia:

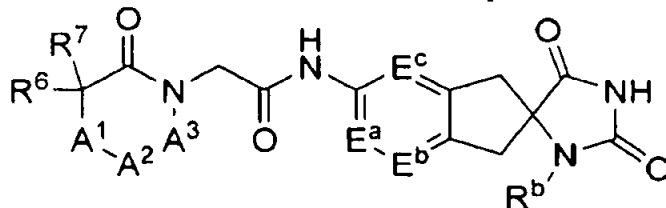


Ia

wherein A^1 , A^2 , A^3 , J, Y, E^a , E^b , E^c , R^6 , and R^7 are defined herein;

20 and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers and diastereomers thereof.

Another embodiment of the invention includes compounds of formula Ib:

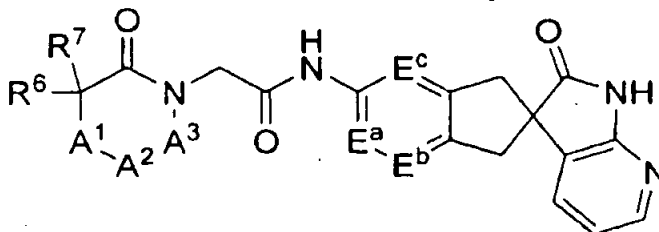


Ib

25 wherein A^1 , A^2 , A^3 , E^a , E^b , E^c , R^b , R^6 , and R^7 are defined herein;

and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers and diastereomers thereof.

Another embodiment of the invention includes compounds of formula Ic:



Ic

wherein A¹, A², A³, E^a, E^b, E^c, R⁶ and R⁷ are defined herein;

5 and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers and diastereomers thereof.

In an embodiment of the present invention A¹ is independently selected from:

- 10 (1) -O-,
 (2) -S(O)_v-,
 (3) -CR⁶R⁷-,
 (4) -N(R⁸)-,
 (5) -C(N(R^b)(C=O)OR^a)(R^a)-,
 (6) -(C=O)-, and
 15 (7) -N(R¹¹)-, wherein v, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c and R¹¹ are defined herein.

In an embodiment of the present invention A¹ is -O-.

In an embodiment of the present invention A^1 is $-S(O)_v-$, wherein v is defined herein.

In an embodiment of the present invention A¹ is -CR⁶R⁷-, wherein R⁶ and R⁷ are
20 defined herein.

In an embodiment of the present invention A^1 is CH_2 .

In an embodiment of the present invention A¹ is -N(R⁸)-, wherein R⁸ is defined herein.

In an embodiment of the present invention A¹ is -NH-.

25 In an embodiment of the present invention A¹ is -C(OR^a)H-, wherein R^a is defined herein.

In an embodiment of the present invention A¹ is -C(=O)-.

In an embodiment of the present invention A¹ is -C(NR^bR^c)H-, wherein R^b and R^c are defined herein.

30 In an embodiment of the present invention A¹ is -C(N(R^b))(C=O)OR^a)H-, wherein R^a and R^b are defined herein.

In an embodiment of the present invention A^2 is independently selected from:

- (1) $-CR^6R^7-$,
- (2) $-CR^{10}R^{11}-$, and
- (3) $-(C=O)-$, wherein R^6 , R^7 , R^{10} and R^{11} are defined herein.

5 In an embodiment of the present invention A^2 is $-CR^6R^7-$, wherein R^6 and R^7 are defined herein.

In an embodiment of the present invention A^2 is $-CH_2-$.

In an embodiment of the present invention A^2 is $-(C=O)-$.

10 In an embodiment of the present invention A^3 is independently selected from:

- (1) $-CR^6R^7-$,
- (2) $-CR^{10}R^{11}-$, and
- (3) $-N(R^{11})-$, wherein R^6 , R^7 , R^{10} and R^{11} are defined herein.

15 In an embodiment of the present invention A^3 is $-CR^6R^7-$, wherein R^6 and R^7 are defined herein.

In an embodiment of the present invention A^3 is $-CR^{10}R^{11}-$, wherein R^{10} and R^{11} are defined herein.

20 In an embodiment of the present invention A^4 is independently selected from:

- (1) $-CR^6R^7-$,
- (2) $-CR^{10}R^{11}-$,
- (3) $-N(R^{11})-$,
- (4) $-N(R^8)-$, and
- (4) a bond between A^2 and A^3 , wherein R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} and R^{11} are defined herein.

25 In an embodiment of the present invention A^4 is CH_2 .

In an embodiment of the present invention A^4 is a bond between A^2 and A^3 .

In an embodiment of the present invention E^a is $-C(R^{5a})=$, wherein R^{5a} is defined herein.

30 In an embodiment of the present invention E^a is $-C(H)=$.

In an embodiment of the present invention E^a is $-N=$.

In an embodiment of the present invention E^b is $-C(R^{5b})=$, wherein R^{5b} is defined herein.

In an embodiment of the present invention E^b is $-C(H)=$.

35 In an embodiment of the present invention E^b is $-N=$.

In an embodiment of the present invention E^c is $-C(R^{5c})=$, wherein R^{5c} is defined herein.

In an embodiment of the present invention E^c is $-C(H)=$.

In an embodiment of the present invention E^c is $-N=$.

In an embodiment of the present invention Q is $-(C=O)-$.

5

In an embodiment of the present invention R^4 is selected from: hydrogen and $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro.

In an embodiment of the present invention R^4 is hydrogen.

10

In an embodiment of the present invention R^{5a} , R^{5b} and R^{5c} are independently selected from hydrogen and halo.

In an embodiment of the present invention R^{5a} , R^{5b} and R^{5c} are hydrogen.

15 from:

- (1) hydrogen,
- (2) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents where the substituents are each independently selected from: halo, phenyl, and $-OR^a$,
- (3) $-C_{3-6}$ cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro,
- (4) phenyl or heterocycle, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo, wherein heterocycle is defined herein,
- (5) halo,
- (6) $-OR^a$,
- (7) $-NR^bR^c$, and
- (8) $-O(C=O)R^a$, wherein R^a , R^b and R^c are defined herein.

20

25

In an embodiment of the present invention R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, OH and $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro.

In an embodiment of the present invention R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, $-NR^bR^c$ and $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro, wherein R^b and R^c are defined herein.

30

In an embodiment of the present invention R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen and $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro.

In an embodiment of the present invention R^6 and R^7 are ethyl, which are unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro.

35

In an embodiment of the present invention R^6 and R^7 are methyl, which are unsubstituted or substituted with 1-3 fluoro.

In an embodiment of the present invention R^6 and R^7 and the carbon atom or atoms to which they are attached join to form a ring selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, dioxolanyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, and piperidinyl, which ring is unsubstituted or substituted with 1-6 substituents each independently selected from:

- (1) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents where the substituents are each independently selected from: halo, and $-OR^a$,
 - (2) phenyl or pyridyl, wherein the phenyl or pyridyl is optionally fused to the ring, and which phenyl or pyridyl is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from: halo, $-OR^a$, and $-C_{1-4}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro,
 - (3) halo, and
 - (4) $-CO_2R^a$,
- wherein R^a is defined herein.

15

In an embodiment of the present invention R^8 is selected from: hydrogen, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^d$, and $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro, wherein R^a and R^d are defined herein.

In an embodiment of the present invention R^8 is selected from: hydrogen, and $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro.

In an embodiment of the present invention R^8 is hydrogen.

In an embodiment of the present invention R^8 is methyl

In an embodiment of the present invention R^8 and R^7 and the atoms to which they are attached join to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered alkyl- or heteroalkyl-ring optionally containing an additional heteroatom selected from N, O, and S, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- (1) halo,
- (2) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from: halo, OR^a , CN, and $-C(=O)OR^a$,
- (3) $-OR^a$, and
- (4) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, wherein R^a is defined herein.

35

In an embodiment of the present invention R^{10} is selected from: hydrogen, and $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with fluoro.

In an embodiment of the present invention R^{10} is hydrogen.

In an embodiment of the present invention R^{11} is independently selected from the group consisting of:

5 phenyl, furanyl, pyrazinyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, tetrazolyl, thienyl, triazolyl, and isoxazolyl, where R^{11} is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} and R^{15b} , wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} and R^{15b} are defined herein.

10 In an embodiment of the present invention R^{11} is phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} and R^{15b} , wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} and R^{15b} are defined herein.

In an embodiment of the present invention R^{PG} is selected from: hydrogen and $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-3 halo.

15 In an embodiment of the present invention R^{PG} is methyl.

In an embodiment of the present invention R^{PG} is hydrogen.

In an embodiment of the present invention J is $=C(R^{16a})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ or $-N(R^b)-$, wherein R^{16a} , R^{17} , R^{18} and R^b are defined herein.

20 In an embodiment of the present invention J is $=C(R^{16a})-$, wherein R^{16a} is defined herein.

In an embodiment of the present invention J is $-CR^{17}R^{18}-$, wherein R^{17} and R^{18} are defined herein.

In an embodiment of the present invention J is $-CH_2-$.

25 In an embodiment of the present invention J is $-N(R^b)-$, wherein R^b is defined herein.

In an embodiment of the present invention J is $-N(CH_3)-$.

In an embodiment of the present invention Y is $=C(R^{16b})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ or $-C(=O)-$, wherein R^{16b} , R^{17} and R^{18} are defined herein.

30 In an embodiment of the present invention Y is $=C(R^{16b})-$, wherein R^{16b} is defined herein.

In an embodiment of the present invention Y is $-C(=O)-$.

35 In an embodiment of the present invention R^{16a} and R^{16b} are independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) $-C_{1-4}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-3 fluoro, and

- (3) phenyl or heterocycle, wherein heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, isoxazolyl and morpholinyl.

5 In an embodiment of the present invention R^{16a} and R^{16b} and the atom(s) to which they are attached join to form a ring selected from phenyl, pyridyl, and pyrimidinyl, which ring is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from: halo, OR^a and $-C_{1-4}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-3 fluoro, wherein R^a is defined herein.

10 In an embodiment of the present invention R^{16a} and R^{16b} and the atom(s) to which they are attached join to form a ring selected from pyridyl, and pyrimidinyl.

In an embodiment of the present invention m is 1.

In an embodiment of the present invention n is 1.

In an embodiment of the present invention n is 2.

15 It is to be understood that where one or more of the above recited structures or substructures recite multiple substituents having the same designation each such variable may be the same or different from each similarly designated variable. For example, if R^8 is recited multiple times in an embodiment of formula I, each instance of R^8 in formula I may independently be any of the substructures defined under R^8 . The invention is not limited to
20 structures and substructures wherein each R^8 must be the same for a given structure. The same is true with respect to any variable appearing multiple times in a structure or substructure.

The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Additional asymmetric centers may be
25 present depending upon the nature of the various substituents on the molecule. Each such asymmetric center will independently produce two optical isomers and it is intended that all of the possible optical isomers and diastereomers in mixtures and as pure or partially purified compounds are included within the ambit of this invention. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of these compounds.

30 Some of the compounds described herein contain olefinic double bonds, and unless specified otherwise, are meant to include both E and Z geometric isomers.

The present invention includes compounds of formula I wherein one or more hydrogen atoms are replaced by deuterium.

35 Tautomers of compounds defined in Formula I are also included within the scope of the present invention. For example, compounds including carbonyl $-CH_2C(=O)-$ groups (keto forms) may undergo tautomerism to form hydroxyl $-CH=C(OH)-$ groups (enol forms). Both keto and enol forms are included within the scope of the present invention.

43

As will be appreciated by those of skill in the art, not all of the R⁶ and R⁷ substituents are capable of forming a ring structure. Moreover, even those substituents capable of ring formation may or may not form a ring structure.

Also as appreciated by those of skill in the art, halo or halogen as used herein are
5 intended to include chloro, fluoro, bromo and iodo.

As used herein, "alkyl" is intended to mean linear, branched and cyclic structures having no carbon-to-carbon double or triple bonds. Thus C₁₋₆alkyl is defined to identify the group as having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbons in a linear or branched arrangement. "Cycloalkyl" is an alkyl, part or all of which which forms a ring of three or more atoms. C₀ or C₀alkyl is defined to
10 identify the presence of a direct covalent bond.

The term "alkenyl" means linear or branched structures and combinations thereof, of the indicated number of carbon atoms, having at least one carbon-to-carbon double bond, wherein hydrogen may be replaced by an additional carbon-to-carbon double bond.

The term "alkynyl" means linear or branched structures and combinations thereof,
15 of the indicated number of carbon atoms, having at least one carbon-to-carbon triple bond.

As used herein, "aryl" is intended to mean any stable monocyclic or bicyclic carbon ring of up to 7 members in each ring, wherein at least one ring is aromatic. The term "heterocycle" or "heterocyclic", as used herein except where noted, represents a stable 4- to 8-membered monocyclic- or stable 8- to 12-membered bicyclic heterocyclic ring system which is
20 either saturated or unsaturated, and which consists of carbon atoms and from one to six heteroatoms selected from the group consisting of N, O, S, P and Si, and wherein the nitrogen, sulfur and phosphorus heteroatoms may optionally be oxidized, and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The heterocyclic ring may be attached at any
25 heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable structure. Examples of such heterocyclic groups include, but are not limited to, azetidine, chroman, dihydrofuran, dihydropyran, dioxane, dioxolane, hexahydroazepine, imidazolidine, imidazolidinone, imidazoline, imidazolinone, indoline, isochroman, isoindoline, isothiazoline, isothiazolidine, isoxazoline, isoxazolidine, morpholine, morpholinone, oxazoline, oxazolidine, oxazolidinone,
30 oxetane, 2-oxohexahydroazepin, 2-oxopiperazine, 2-oxopiperidine, 2-oxopyrrolidine, piperazine, piperidine, pyran, pyrazolidine, pyrazoline, pyrrolidine, pyrroline, quinuclidine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thiamorpholine, thiazoline, thiazolidine, thiomorpholine and N-oxides thereof.

The term "heteroaryl", as used herein except where noted, represents a stable 5- to 7-membered monocyclic- or stable 9- to 10-membered fused bicyclic heterocyclic ring system
35 which contains an aromatic ring, any ring of which may be saturated, such as piperidinyl, partially saturated, or unsaturated, such as pyridinyl, and which consists of carbon atoms and from one to six heteroatoms selected from the group consisting of N, O, S, P and Si, and wherein

CM

the nitrogen, sulfur and phosphorus heteroatoms may optionally be oxidized, and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable structure.

- 5 Examples of such heteroaryl groups include, but are not limited to, benzimidazole, benzisothiazole, benzisoxazole, benzofuran, benzothiazole, benzothiophene, benzotriazole, benzoxazole, carboline, cinnoline, furan, furazan, imidazole, indazole, indole, indolizine, isoquinoline, isothiazole, isoxazole, naphthyridine, oxadiazole, oxazole, phthalazine, pteridine, purine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, quinazoline, quinoline, quinoxaline, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiophene, triazine, triazole, and N-oxides thereof.

The term "alkoxy," as in C₁-C₆ alkoxy, is intended to refer to include alkoxy groups of from 1 to 6 carbon atoms of a straight, branched and cyclic configuration.

- 15 The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

- 20 As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, and the like.

- 30 When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like. In one aspect of the invention the salts are citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, fumaric, and tartaric acids. It will be understood that,

US

as used herein, references to the compounds of Formula I are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts.

Exemplifying the invention is the use of the compounds disclosed in the Examples and herein. Specific compounds within the present invention include a compound
5 which is selected from the group consisting of the compounds disclosed in the following Examples and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual diastereomers thereof.

The subject compounds are useful in a method of antagonism of CGRP receptors in a patient such as a mammal in need of such antagonism comprising the administration of an effective amount of the compound. The present invention is directed to the use of the
10 compounds disclosed herein as antagonists of CGRP receptors. In addition to primates, especially humans, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention.

Another embodiment of the present invention is directed to a method for the treatment, control, amelioration, or reduction of risk of a disease or disorder in which the CGRP
15 receptor is involved in a patient that comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound that is an antagonist of CGRP receptors.

The present invention is further directed to a method for the manufacture of a medicament for antagonism of CGRP receptors activity in humans and animals comprising combining a compound of the present invention with a pharmaceutical carrier or diluent.

The subject treated in the present methods is generally a mammal, for example a
20 human being, male or female, in whom antagonism of CGRP receptor activity is desired. The term "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. As used herein, the term
25 "treatment" refers both to the treatment and to the prevention or prophylactic therapy of the mentioned conditions, particularly in a patient who is predisposed to such disease or disorder.

The term "composition" as used herein is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified
30 amounts. Such term in relation to pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients.
35 Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient

must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The present invention includes within its scope prodrugs of the compounds of this invention. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of this invention which are readily convertible *in vivo* into the required compound. Thus, in the methods of treatment of the present invention, the terms "administration of" or "administering a" compound shall encompass the treatment of the various conditions described with the compound specifically disclosed or with a compound which may not be specifically disclosed, but which converts to the specified compound *in vivo* after administration to the patient. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Metabolites of these compounds include active species produced upon introduction of compounds of this invention into the biological milieu.

The utility of the compounds in accordance with the present invention as antagonists of CGRP receptor activity may be demonstrated by methodology known in the art. Inhibition of the binding of ^{125}I -CGRP to receptors and functional antagonism of CGRP receptors were determined as follows:

NATIVE RECEPTOR BINDING ASSAY: The binding of ^{125}I -CGRP to receptors in SK-N-MC cell membranes was carried out essentially as described (Edvinsson *et al.* (2001) *Eur. J. Pharmacol.* **415**, 39-44). Briefly, membranes (25 μg) were incubated in 1 mL of binding buffer [10 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM MgCl_2 and 0.2% bovine serum albumin (BSA)] containing 10 pM ^{125}I -CGRP and antagonist. After incubation at room temperature for 3 h, the assay was terminated by filtration through GFB glass fibre filter plates (PerkinElmer) that had been blocked with 0.5% polyethyleneimine for 3 h. The filters were washed three times with ice-cold assay buffer (10 mM HEPES, pH 7.4 and 5 mM MgCl_2), then the plates were air dried. Scintillation fluid (50 μL) was added and the radioactivity was counted on a Topcount (Packard Instrument). Data analysis was carried out by using Prism and the K_i was determined by using the Cheng-Prusoff equation (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* **22**, 3099-3108).

RECOMBINANT RECEPTOR: Human CL receptor (Genbank accession number L76380) was subcloned into the expression vector pIREShyg2 (BD Biosciences Clontech) as a 5'NheI and 3' PmeI fragment. Human RAMP1 (Genbank accession number AJ001014) was subcloned into the expression vector pIRESpuro2 (BD Biosciences Clontech) as a 5'NheI and 3'NotI fragment. HEK 293 cells (human embryonic kidney cells; ATCC #CRL-1573) were cultured in DMEM with 4.5 g/L glucose, 1 mM sodium pyruvate and 2 mM glutamine supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 units/mL penicillin and 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ streptomycin, and maintained at 37 °C and 95% humidity. Cells were subcultured by

treatment with 0.25% trypsin with 0.1% EDTA in HBSS. Stable cell line generation was accomplished by co-transfecting 10 µg of DNA with 30 µg Lipofectamine 2000 (Invitrogen) in 75 cm² flasks. CL receptor and RAMP1 expression constructs were co-transfected in equal amounts. Twenty-four hours after transfection the cells were diluted and selective medium (growth medium + 300 µg/mL hygromycin and 1 µg/mL puromycin) was added the following day. A clonal cell line was generated by single cell deposition utilizing a FACS Vantage SE (Becton Dickinson). Growth medium was adjusted to 150 µg/mL hygromycin and 0.5 µg/mL puromycin for cell propagation.

- RECOMBINANT RECEPTOR BINDING ASSAY: Cells expressing recombinant human CL receptor/RAMP1 were washed with PBS and harvested in harvest buffer containing 50 mM HEPES, 1 mM EDTA and Complete protease inhibitors (Roche). The cell suspension was disrupted with a laboratory homogenizer and centrifuged at 48,000 g to isolate membranes. The pellets were resuspended in harvest buffer plus 250 mM sucrose and stored at -70°C. For binding assays, 20 µg of membranes were incubated in 1 ml binding buffer (10 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, and 0.2% BSA) for 3 hours at room temperature containing 10 pM [¹²⁵I]-hCGRP (GE Healthcare) and antagonist. The assay was terminated by filtration through 96-well GFB glass fiber filter plates (PerkinElmer) that had been blocked with 0.05% polyethyleneimine. The filters were washed 3 times with ice-cold assay buffer (10 mM HEPES, pH 7.4 and 5 mM MgCl₂). Scintillation fluid was added and the plates were counted on a Topcount (Packard). Non-specific binding was determined and the data analysis was carried out with the apparent dissociation constant (K_d) determined by using a non-linear least squares fitting the bound CPM data to the equation below:

$$Y_{\text{obsd}} = \frac{(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(\%I_{\text{max}} - \%I_{\text{min}} / 100) + Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(100 - \%I_{\text{max}} / 100)}{1 + ([\text{Drug}] / K_i) (1 + [\text{Radiolabel}] / K_d)^{nH}}$$

- Where Y is observed CPM bound, Y_{max} is total bound counts, Y_{min} is non specific bound counts, (Y_{max} - Y_{min}) is specific bound counts, % I_{max} is the maximum percent inhibition, % I_{min} is the minimum percent inhibition, radiolabel is the probe, and the K_d is the apparent dissociation constant for the radioligand for the receptor as determined by Hot saturation experiments.

- RECOMBINANT RECEPTOR FUNCTIONAL ASSAY: Cells were plated in complete growth medium at 85,000 cells/well in 96-well poly-D-lysine coated plates (Corning) and cultured for ~ 19 h before assay. Cells were washed with PBS and then incubated with inhibitor for 30 min at 37 °C and 95% humidity in Cellgro Complete Serum-Free/Low-Protein medium (Mediatech, Inc.) with L-glutamine and 1 g/L BSA. Isobutyl-methylxanthine was added to the cells at a concentration of 300 µM and incubated for 30 min at 37 °C. Human α-CGRP was added to the cells at a concentration of 0.3 nM and allowed to incubate at 37 °C for 5 min. After α-CGRP stimulation the cells were washed with PBS and processed for cAMP determination utilizing the two-stage assay procedure according to the manufacturer's

recommended protocol (cAMP SPA direct screening assay system; RPA 559; GE Healthcare). Dose response curves were plotted and IC_{50} values determined from a 4-parameter logistic fit as defined by the equation $y = ((a-d)/(1+(x/c)^b) + d$, where y = response, x = dose, a = max response, d = min response, c = inflection point and b = slope.

5

In particular, the compounds of the following examples had activity as antagonists of the CGRP receptor in the aforementioned assays, generally with a K_i or IC_{50} value of less than about 50 μ M. Such a result is indicative of the intrinsic activity of the compounds in use as antagonists of CGRP receptors.

10

The ability of the compounds of the present invention to act as CGRP antagonists makes them useful pharmacological agents for disorders that involve CGRP in humans and animals, but particularly in humans.

15

The compounds of the present invention have utility in treating, preventing, ameliorating, controlling or reducing the risk of one or more of the following conditions or diseases: headache; migraine; cluster headache; chronic tension type headache; pain; chronic pain; neurogenic inflammation and inflammatory pain; neuropathic pain; eye pain; tooth pain; diabetes; non-insulin dependent diabetes mellitus; vascular disorders; inflammation; arthritis; bronchial hyperreactivity, asthma; shock; sepsis; opiate withdrawal syndrome; morphine tolerance; hot flashes in men and women; allergic dermatitis; psoriasis; encephalitis; brain

20

trauma; epilepsy; neurodegenerative diseases; skin diseases; neurogenic cutaneous redness, skin rosaceousness and erythema; inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, cystitis; and other conditions that may be treated or prevented by antagonism of CGRP receptors. Of particular importance is the acute or prophylactic treatment of headache, including migraine and cluster headache.

25

The subject compounds are further useful in a method for the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases, disorders and conditions noted herein.

30

The subject compounds are further useful in a method for the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the aforementioned diseases, disorders and conditions in combination with other agents.

35

The compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, control, amelioration, or reduction of risk of diseases or conditions for which compounds of Formula I or the other drugs may have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of Formula I. When a compound of Formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical

composition in unit dosage form containing such other drugs and the compound of Formula I is preferred. However, the combination therapy may also include therapies in which the compound of Formula I and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is also contemplated that when used in combination with one or more other active ingredients, the compounds of the present invention and the other active ingredients may be used in lower doses than when each is used singly. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of Formula I. Such combinations include combinations of a compound of the present invention not only with one other active compound, but also with two or more other active compounds. Likewise, compounds of the present invention may be used in combination with other drugs that are used in the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases or conditions for which compounds of the present invention are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefore, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of the present invention is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention.

The weight ratio of the compound of the present invention to the other active ingredient(s) may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of the present invention is combined with another agent, the weight ratio of the compound of the present invention to the other agent will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, or from about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the present invention and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used.

In such combinations the compound of the present invention and other active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of other agent(s), and via the same or different routes of administration.

The compounds of the present invention may be administered by oral, parenteral (e.g., intramuscular, intraperitoneal, intravenous, ICV, intracisternal injection or infusion, subcutaneous injection, or implant), by inhalation spray, nasal, vaginal, rectal, sublingual, or topical routes of administration and may be formulated, alone or together, in suitable dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants

50

and vehicles appropriate for each route of administration. In addition to the treatment of warm-blooded animals the compounds of the invention are effective for use in humans.

The pharmaceutical compositions for the administration of the compounds of this invention may conveniently be presented in dosage unit form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy.

The pharmaceutical compositions containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, solutions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs.

The pharmaceutical composition and method of the present invention may further comprise other therapeutically active compounds as noted herein which are usually applied in the treatment of the above mentioned pathological conditions.

In the treatment, prevention, control, amelioration, or reduction of risk of conditions which require antagonism of CGRP receptor activity an appropriate dosage level will generally be about 0.01 to 500 mg per kg patient body weight per day which can be administered in single or multiple doses. A suitable dosage level may be about 0.01 to 250 mg/kg per day, about 0.05 to 100 mg/kg per day, or about 0.1 to 50 mg/kg per day. Within this range the dosage may be 0.05 to 0.5, 0.5 to 5 or 5 to 50 mg/kg per day. For oral administration, the compositions are may be provided in the form of tablets containing 1.0 to 1000 milligrams of the active ingredient, particularly 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, and 1000.0 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, or may be administered once or twice per day.

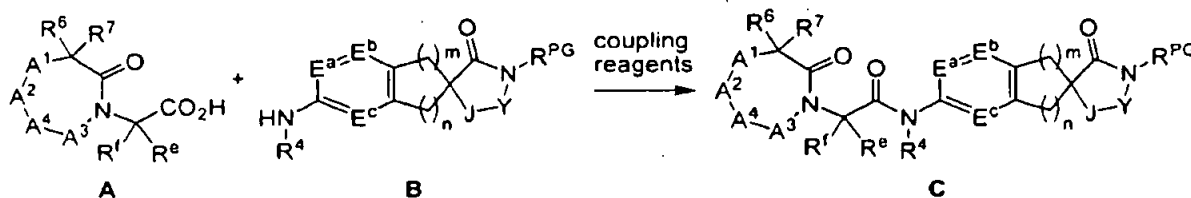
When treating, preventing, controlling, ameliorating, or reducing the risk of headache, migraine, cluster headache, or other diseases for which compounds of the present invention are indicated, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from about 0.1 milligram to about 100 milligram per kilogram of animal body weight, given as a single daily dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. For most large mammals, the total daily dosage is from about 1.0 milligrams to about 1000 milligrams, or from about 1 milligrams to about 50 milligrams. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 7 milligrams to about 350 milligrams. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

Several methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the following Examples. Starting materials are made according to procedures known in the art or as illustrated herein.

91

The compounds of the present invention can be prepared readily according to Scheme 1 and specific examples, or modifications thereof, using readily available starting materials, reagents and conventional synthesis procedures. In these reactions, it is also possible to make use of variants which are themselves known to those of ordinary skill in this art but are not mentioned in greater detail.

SCHEME 1



Scheme 1 illustrates the general strategy for preparing the compounds of the present invention by coupling of a carboxylic acid intermediate (A) to an amine (B) to give the desired product amide C. Various carboxylic acid intermediates, such as those described herein (*vide infra*), may be coupled to a variety of amines to give the compounds of the present invention. There are many known strategies for effecting such coupling chemistry, including use of coupling reagents, such as EDC with HOBt, PyBOP, HATU, CDI and the like. Alternatively, the carboxylic acid A may be activated as an acid chloride or anhydride, for example, to facilitate reaction with the amine of interest. Activation of the amine B, for example as the corresponding aluminum amide which may be reacted with an ester derivative of carboxylic acid A, may also be a useful strategy in cases where the amine is relatively unreactive. In some cases, various protecting group strategies familiar to one skilled in the art of organic synthesis may be employed to allow preparation of a particular compound of the present invention.

It is understood that alternative methodologies may also be employed in the synthesis of these key intermediates. For instance, racemic reaction sequences may be utilized, followed by chiral separations at appropriate steps to provide compounds of the present invention. The exact choice of reagents, solvents, temperatures, and other reaction conditions, depends upon the nature of the intended product. In some cases, appropriate protecting group strategies may be used.

In some cases the final product may be further modified, for example, by manipulation of substituents. These manipulations may include, but are not limited to, reduction, oxidation, alkylation, acylation, and hydrolysis reactions which are commonly known to those skilled in the art.

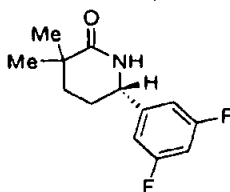
In some cases the order of carrying out the foregoing reaction schemes may be varied to facilitate the reaction or to avoid unwanted reaction products. Additionally, various

52

protecting group strategies may be employed to facilitate the reaction or to avoid unwanted reaction products. The following examples are provided so that the invention might be more fully understood. These examples are illustrative only and should not be construed as limiting the invention in any way.

5

INTERMEDIATE 1



(6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-dimethylpiperidin-2-one

10 Step A. Dimethyl 2,2-dimethylpentanedioate

To a solution of 3,3-dimethyldihydro-2H-pyran-2,6(3H)-dione (20.0 g, 141 mmol) in MeOH (140 mL), at ambient temperature and under a constant stream of nitrogen, was added TMSCl (7.64 g, 70.3 mmol). The reaction mixture was then heated to 60 °C for 3.25 h, before being cooled to ambient temperature. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* before being diluted with diethyl ether (200 mL) and water (100 mL). The organics were then washed with 100 mL, individually, of each of the following aqueous solutions: 1 M NaOH, 1 M HCl, water, half-saturated brine and saturated brine. The organics were then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound, which was used without further purification. MS: $m/z = 189$ ($M + 1$).

20

Step B. 5-Methoxy-4,4-dimethyl-5-oxopentanoic acid

To a solution of dimethyl 2,2-dimethylpentanedioate from Step A (25.4 g, 135 mol) in MeOH (150 mL), THF (100 mL) and water (100 mL), was added potassium carbonate (36.2 g, 262 mmol). This biphasic solution was allowed to stir for 68 h, at ambient temperature, after which time the reaction was about 50% complete. Solvents were carefully removed *in vacuo* such that the starting materials did not vaporize. The aqueous layer was diluted with water (266 mL) and then extracted with diethyl ether until no additional SM was detected in the aqueous layer. The aqueous layer was made acidic by the addition of 6 M HCl (95 mL), and was then saturated with NaCl. This aqueous layer was extracted once with diethyl ether (250 mL). This ethereal layer was washed with brine, then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: $m/z = 175$ ($M + 1$).

30

C3

Step C. Methyl 5-[methoxy(methyl)amino]-2,2-dimethyl-5-oxopentanoate

To a solution of 5-methoxy-4,4-dimethyl-5-oxopentanoic acid from Step B (7.00 g, 40.2 mmol), in DCM, was added DMF (0.1 mL), followed by the slow addition of oxalyl chloride (5.00 g, 39.4 mmol) over 33 minutes, during which time the reaction flask was maintained under a constant stream of dry nitrogen. Stirring was continued under a light stream of dry nitrogen for an additional hour, during which time the rate of carbon dioxide evolution diminished. This freshly formed acid chloride was then transferred via canula into a 500 mL round bottom flask, cooled to 0 °C, which already contained *N*-methoxymethanamine hydrochloride (5.76 g, 59.1 mmol) and triethylamine (15.9 g, 158 mmol). Fifteen minutes after complete addition of the acid chloride, the ice bath was removed and the reaction was allowed to warm to ambient temperature. After 1 h at ambient temperature, diethyl ether (100 mL) was added to precipitate some of the triethylamine hydrochloride, which was filtered and washed with more diethyl ether. The combined organics were then washed with 1M HCl (100 mL x 2), 1M NaOH (100 mL), water (100 mL), half-saturated brine (100 mL) and saturated brine (100 mL). The organics were then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide the title compound which was used without further purification. MS: $m/z = 218$ ($M + 1$).

Step D. Methyl 5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoate

To a solution of methyl 5-[methoxy(methyl)amino]-2,2-dimethyl-5-oxopentanoate from Step C (4.68 g, 21.6 mmol) in THF (46.8 mL), cooled to 0 °C, was added 3,5-difluorophenyl magnesium bromide (65 mL, 0.5 M in THF, 32.3 mmol) over 30 minutes. The reaction was allowed to stir at ambient temperature for 2 h, after which time no additional reaction progress was observed. Additional 3,5-difluorophenyl magnesium bromide (50 mL, 0.5 M in THF, 25.0 mmol) was added over 30 minutes. After 3 h at 0 °C, the reaction was quenched by the rapid addition of a cold (0 °C) solution of EtOH (71 mL) and conc. HCl (5.0 mL). The reaction was then diluted with water (200 mL) and diethyl ether (400 mL). The organics were washed with water (200 mL x 3) and brine (100 mL), then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue. This residue was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:hexanes – 50:50 to 100:0, to give the title compound. MS: $m/z = 239$ ($M - 31$ (MeO)).

Step E. Methyl (5*S*)-5-(((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpentanoate

To a solution of methyl 5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoate from Step D (500. mg, 1.85 mmol) and (*S*)-2-methylpropane-2-sulfinamide (336 mg, 2.78 mmol) in THF (6.5 mL), was added titanium tetraethoxide (616 mg, 2.52 mmol). The reaction vessel was quickly sealed and placed into a 60 °C bath for 3 hours. After cooling to ambient

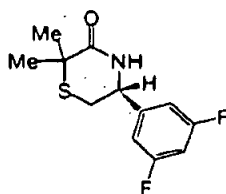
94

temperature a septum and nitrogen inlet were attached prior to cooling to 0 °C. Sodium borohydride (191 mg, 5.05 mmol) was then added, and a complete reaction was observed after 15 minutes. Methyl alcohol was then slowly added until gas evolution had stopped. The reaction mixture was then diluted with saturated brine (6.5 mL) while experiencing rapid stirring. The resultant slurry was filtered through celite, washing with EtOAc as needed. The combined organics were then washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. This oil was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of EtOAc:Hexanes – 10:90 to 70:30, to give the title compound containing about 12% of the corresponding ethyl ester. MS: m/z = 376 ($M + 1$).

Step F. (6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-dimethylpiperidin-2-one

A solution of methyl (5S)-5-([(S)-*tert*-butylsulfinyl]amino)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpentanoate from Step E (300. mg, 0.800 mmol) in MeOH (16 mL) was cooled to 0 °C. Hydrogen chloride gas (anhydrous) was bubbled through this cold solution for about 30 seconds, after which time the reaction vessel was sealed and allowed to sit in the ice bath for 15 minutes. Dry nitrogen was then bubbled through the solution for 30 minutes, prior to removal of solvent *in vacuo*. More MeOH (~50 mL) was added, and then removed *in vacuo*. After dissolving in a third volume of MeOH (16 mL), triethylamine (323 mg, 3.2 mmol) was introduced and the mixture was heated to 65 °C for 16 hours. After cooling to ambient temperature, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between diethyl ether (50 mL) and 1 M HCl (50 mL). The organics were washed with additional 1 M HCl (50 mL), water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The ethereal solution was dried over sodium sulfate, filtered and then concentrated *in vacuo* to provide the title compound, which could be used without further purification. MS: m/z = 240 ($M + 1$).

INTERMEDIATE 2



(5R)-5-(3,5-Difluorophenyl)-2,2-dimethylthiomorpholin-3-one

Step A. 2-([2-(3,5-Difluorophenyl)-2-oxoethyl]thio)-2-methylpropanoic acid



To a solution of 3,5-difluorophenacyl bromide (845 mg, 3.60 mmol) in THF (12 mL) and water (12 mL) was added sodium bicarbonate (317 mg, 3.78 mmol) and 2-mercaptoisobutyric acid (432 mg, 3.60 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 1.0 h under a stream of nitrogen. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (50 mL) and 1 M HCl (15 mL). The organic layer was then washed with 20 mL saturated brine. The organics were then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound, which was used without further purification. MS: $m/z = 229$ ($M - CO_2H$).

10 Step B. Methyl 2-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]thio)-2-methylpropanoate

To a solution of 2-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]thio)-2-methylpropanoic acid from Step A (400. mg, 1.46 mmol) in MeOH (3 mL), was added trimethylsilyldiazomethane (2 M in hexanes) until yellow color persists. The reaction mixture was stirred for an additional twenty minutes. The reaction mixture was diluted with ether (30 mL) and water (10 mL). The organics were washed with 5% sodium bicarbonate and then with saturated brine. The organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue. This residue was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH_2Cl_2 :Hexanes – 40:60 to 90:10, to give the title compound. MS: $m/z = 229$ ($M - CO_2Me$).

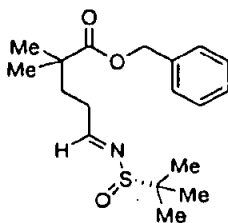
20 Step C. Ethyl 2-([(2*R*)-2-[(*tert*-butylsulfinyl)amino]-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]thio)-2-methylpropanoate

To methyl 2-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]thio)-2-methylpropanoate from Step B (500. mg, 1.74 mmol) was added (*R*)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (254 mg, 2.09 mmol) under a constant stream of nitrogen. The reagents were dissolved in THF (17 mL), and to the above mixture was added titanium ethoxide (796 mg, 3.49 mmol). The reaction was sealed and stirred at 60 °C for 15 hours. The reaction was complete as determined by LCMS analysis and transesterification was observed. The reaction was cooled gradually to 0 °C under nitrogen. To the reaction mixture was added sodium borohydride (132 mg, 3.49 mmol). The reaction was complete after fifteen minutes as indicated by LCMS analysis. The reaction was quenched after an additional twenty minutes of stirring with methanol until gas evolution ceased. Saturated brine (30 mL) was added with heavy stirring and the resulting slurry was filtered through celite and washed with aliquots of ethyl acetate. The organic layer was then washed with brine and dried over sodium sulfate. The solution was filtered and concentrated *in vacuo* to provide a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of EtOAc:Hexanes – 20:80 to 75:25, to give the title compound (containing 10% of the undesired diastereomer). MS: $m/z = 408$ ($M + 1$).

CG

Step D. (5R)-5-(3,5-Difluorophenyl)-2,2-dimethylthiomorpholin-3-one

To a solution of methyl 2-[[[(2R)-2-[(*tert*-butylsulfinyl)amino]-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]thio]-2-methylpropanoate from Step C (428 mg, 1.09 mmol) in MeOH (20 mL), cooled to 0 °C, was added anhydrous HCl gas for 1 minute. The reaction was sealed and allowed to sit at 0 °C for fifteen minutes, after which nitrogen was bubbled through the reaction for twenty minutes. The reaction was concentrated *in vacuo*. Additional MeOH (30 mL) was added and it was again concentrated *in vacuo*. This was repeated with another addition of MeOH and triethylamine (440. mg, 4.35 mmol). To the resulting residue was added toluene (10 mL) and triethylamine (440. mg, 4.35 mmol). A reflux condenser was attached and the mixture stirred at 115 °C. After one week of stirring, the reaction was judged to be 90% complete by LCMS. The mixture was cooled to ambient temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with diethyl ether (50 mL) and washed individually with 20 mL of each of the following aqueous solutions: 1 M HCl (twice), water, and saturated brine. The organic layer was then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of MeOH:CH₂Cl₂ – 1:99 to 5:95, to give the title compound. MS: *m/z* = 258 (M + 1).

INTERMEDIATE 3Benzyl 5-[[[(S)-*tert*-butylsulfinyl]imino]-2,2-dimethylpentanoateStep A. Benzyl 2,2-dimethylpent-4-enoate

To a mixture of K₂CO₃ (1.58 g, 11.5 mmol), 2,2-dimethylpent-4-enoic acid (1.30 g, 10.1 mmol) and DMF (8.1 mL) was added benzyl bromide (1.40 g, 8.19 mmol) slowly over 15 minutes. After 4 hours the mixture was diluted with a mixture of water (80 mL) and diethylether (80 mL). The organic layer was separated and sequentially washed with 80 mL of 5% aqueous sodium bicarbonate, saturated copper sulfate, slightly acidic water, half-saturated brine, and then saturated brine. The organics were then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound which was used without further purification. MS: *m/z* = 219 (M + 1).

Step B. Benzyl 5-hydroxy-2,2-dimethylpentanoate

To a solution of benzyl 2,2-dimethylpent-4-enoate (5.74 g, 26.3 mmol, prepared according to Step A) in THF (100 mL) was added a solution of 9-BBN (63.1 mL, 31.6 mmol, 0.5 M in THF) over 20 minutes, while under nitrogen. The reaction was allowed to stir at ambient temperature for 17 hours. An aqueous solution of sodium acetate (7.3 g, 89 mmol, in 18 mL of water) was then added, followed by the slow addition of aqueous hydrogen peroxide (18 mL, 30% by weight solution) with occasional chilling in a 0 °C bath. This mixture was allowed to stir at ambient temperature for 1.5 hours, before being extracted with ethyl acetate. The combined organics were washed with saturated brine. The organics were then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of MeOH:DCM – 1:99 to 10:90, to give the title compound. MS: m/z = 237 ($M + 1$).

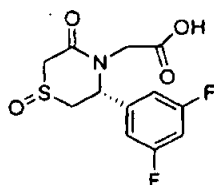
Step C. Benzyl 2,2-dimethyl-5-oxopentanoate

To a -78 °C solution of oxalyl chloride (4.80 g, 37.8 mmol) in DCM (200 mL) was added DMSO (5.91 g, 75.6 mmol) dropwise over 10 minutes. After 25 minutes of additional stirring, a -78 °C solution of benzyl 5-hydroxy-2,2-dimethylpentanoate (4.06 g, 17.2 mmol, Step B) in DCM (200 mL) was added via cannula over 75 minutes. After stirring for an additional 30 minutes, triethylamine (13.9 g, 137 mmol) was added slowly over 25 minutes. The cooling bath was allowed to warm, while the reaction stirred for an additional 18 hours. Reaction solvent was then removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in a mixture of diethyl ether and water (containing enough HCl to remain acidic). The organics were then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (3.67 g), which was used without further purification.

Step D. Benzyl 5-([(S)-tert-butylsulfinyl]imino)-2,2-dimethylpentanoate

To a mixture of benzyl 2,2-dimethyl-5-oxopentanoate (1.06 g, 4.54 mmol, Step C) and anhydrous CuSO₄ (1.59 g, 9.98 mmol) in DCM (10 mL) was added (S)-2-methylpropane-2-sulfinamide (0.550 g, 4.54 mmol). This mixture was stirred for 22 hours, before being filtered through a pad of celite. Additional DCM was used to wash the celite. The combined organics were concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of MeOH:DCM – 0.5:99.5 to 1.5:98.5, to give the title compound. MS: m/z = 338 ($M + 1$).

58

INTERMEDIATE 4

(major sulfoxide isomer)

[(3R)-3-(3,5-Difluorophenyl)-1-oxido-5-oxothiomorpholin-4-yl]acetic acid (major sulfoxide isomer)

5

Step A. Benzyl [(3R)-3-(3,5-difluorophenyl)-5-oxothiomorpholin-4-yl]acetate

To a 0 °C solution of (5R)-5-(3,5-difluorophenyl)thiomorpholin-3-one (247 mg, 1.08 mmol, prepared by analogy to Intermediate 2) in THF (8.0 mL) was added sodium hydride (38 mg, 1.5 mmol, 95% by weight). After 5 minutes, the ice bath was removed and the reaction was allowed to warm to ambient temperature. Once hydrogen gas evolution had ceased, as judged by an oil bubbler, the reaction mixture was cooled to 0 °C, prior to the introduction of benzyl acetate (272 mg, 1.19 mmol). After 5 minutes, the ice bath was removed and the reaction was stirred for 15 hours. The bulk of the THF was removed under reduced pressure. The residue was then diluted with water and ether. The aqueous layer was extracted once with ether and the combined organics were washed with saturated brine. The organics were then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of MeOH:DCM – 0.5:99.5 to 5:95, to give the title compound. MS: m/z = 378 ($M + 1$).

20 Step B. Benzyl [(3R)-3-(3,5-difluorophenyl)-1-oxido-5-oxothiomorpholin-4-yl]acetate

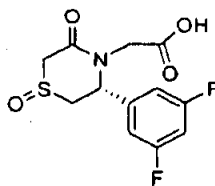
To a solution of benzyl [(3R)-3-(3,5-difluorophenyl)-5-oxothiomorpholin-4-yl]acetate (151 mg, 0.399 mmol, from Step A.) in MeOH (10 mL) was added aqueous hydrogen peroxide (30 drops, ~0.8 mL, 30% by weight), and aqueous HCl (5 drops, 3 M HCl). This mixture was then heated to 40 °C for 2.5 hours. After cooling to ambient temperature, the bulk of the MeOH was removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between 50 mL of water and 100 mL of diethyl ether. The organics were washed with saturated brine, then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of Hexanes:EtOAc – 1:1 to 100% EtOAc, to yield 24.5 mg of the minor sulfoxide isomer and 93.6 mg of the major sulfoxide isomer. MS: m/z = 394 ($M + 1$).

30

Step C. [(3R)-3-(3,5-Difluorophenyl)-1-oxido-5-oxothiomorpholin-4-yl]acetic acid (major sulfoxide isomer)

A solution of benzyl [(3R)-3-(3,5-difluorophenyl)-1-oxido-5-oxothiomorpholin-4-yl]acetate (93.6 mg, 0.238 mmol, major isomer, from Step B) in MeOH (5 mL) was purged with nitrogen. The septum sealing the reaction vessel was briefly removed to allow introduction of Pd/C (~18 mg, 10% Pd/C). The vessel was then purged with hydrogen from a balloon, before a fresh balloon of hydrogen was attached. After LCMS analysis indicated that the reaction had stalled at 60% conversion, the hydrogen atmosphere was replaced with nitrogen. The mixture was then filtered through a pad of celite, washing with MeOH as needed. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide a residue which was diluted with aqueous sodium bicarbonate (2%) and ether. The aqueous layer was extracted with ether (4 times) to remove un-reacted starting material. The aqueous layer was then made acidic by the addition of 3M HCl, and was then saturated with NaCl. This acidic aqueous layer was then extracted three times with DCM and three times with EtOAc. Both organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: $m/z = 304$ ($M + 1$).

INTERMEDIATE 5

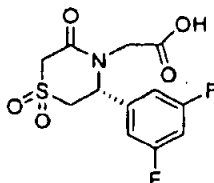


(minor sulfoxide isomer)

[(3R)-3-(3,5-Difluorophenyl)-1-oxido-5-oxothiomorpholin-4-yl]acetic acid (minor sulfoxide isomer)

A solution of benzyl [(3R)-3-(3,5-difluorophenyl)-1-oxido-5-oxothiomorpholin-4-yl]acetate (24.5 mg, 0.062 mmol, minor isomer, from the preparation of Intermediate 4, Step B) in MeOH (2 mL) was purged with nitrogen. The septum sealing the reaction vessel was briefly removed to allow introduction of Pd/C (~6 mg, 10% Pd/C). The vessel was then purged with hydrogen from a balloon, before a fresh balloon of hydrogen was attached. After LCMS analysis indicated that the reaction was progressing slowly, a suspension of 10% Pd/C was introduced via syringe. After 2.25 hours the hydrogen atmosphere was replaced with nitrogen. The mixture was then filtered through a pad of celite, washing with MeOH as needed. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the title compound, which was used without further purification. MS: $m/z = 304$ ($M + 1$).

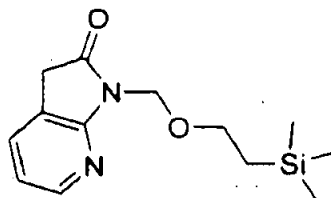
60

INTERMEDIATE 6[(3R)-3-(3,5-Difluorophenyl)-1,1-dioxido-5-oxothiophosphorin-4-yl]acetic acid5 Step A. Benzyl [(3R)-3-(3,5-difluorophenyl)-1,1-dioxido-5-oxothiophosphorin-4-yl]acetate

To a solution of benzyl [(3R)-3-(3,5-difluorophenyl)-5-oxothiophosphorin-4-yl]acetate (65.9 mg, 0.175 mmol, from the preparation of Intermediate 4, Step A) in DCM (3 mL) was added *m*-CPBA (86.0 mg, 0.350 mmol, 70% by weight). After stirring for 17 hours at ambient temperature, the reaction mixture was applied to a silica gel column for purification, eluting with a gradient of Hexanes:EtOAc – 95:5 to 50:50, to give the title compound, which is 83% pure (balance being *m*-CPBA), and was used without further purification.

Step B. [(3R)-3-(3,5-Difluorophenyl)-1,1-dioxido-5-oxothiophosphorin-4-yl]acetic acid

A solution of benzyl [(3R)-3-(3,5-difluorophenyl)-1,1-dioxido-5-oxothiophosphorin-4-yl]acetate (71.7 mg, 0.145 mmol, 83%, from Step A) in MeOH (3 mL) was purged with nitrogen. The septum sealing the reaction vessel was briefly removed to allow introduction of Pd/C (~14 mg, 10% Pd/C). The vessel was then purged with hydrogen from a balloon, before a fresh balloon of hydrogen was attached. After 30 minutes the hydrogen atmosphere was replaced with nitrogen. The mixture was then filtered through a pad of celite, washing with MeOH as needed. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the title compound. MS: $m/z = 320$ ($M + 1$).

INTERMEDIATE 725 1-([2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-oneStep A. 1-([2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

61

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil; 16.2 g, 0.404 mol) was added in portions over 25 min to a solution of 7-azaindole (39.8 g, 0.337 mol) in DMF (200 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 1 h. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (71.8 mL, 0.404 mol) was then added slowly over 15 min, keeping the temperature of the reaction mixture below 10 °C. After 1 h, the reaction was quenched with water (500 mL) and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (5 × 300 mL). The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and dried under high vacuum to give the title compound. MS: *m/z* = 249 (*M* + 1).

10 Step B. 3,3-Dibromo-1-([2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one

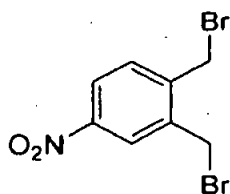
A solution of 1-([2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine from Step A (43.1 g, 0.1735 mol) in dioxane (300 mL) was added dropwise over 30 min to a suspension of pyridine hydrobromide perbromide (277 g, 0.8677 mol) in dioxane (300 mL). The reaction was stirred at ambient temperature using an overhead mechanical stirrer to produce two layers. After 60 min, the reaction was quenched with water (300 mL) and extracted with EtOAc (500 mL). The aqueous layer was extracted further with EtOAc (2 × 300 mL) and the combined organic layers were washed with H₂O (4 × 300 mL; the final wash was pH 5-6), then brine (300 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was immediately dissolved in CH₂Cl₂ and the solution filtered through a plug of silica, eluting with CH₂Cl₂ until the dark red color had completely eluted from the plug. The filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (400 mL), then brine (400 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 423 (*M* + 1).

25 Step C. 1-([2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one

Zinc (100g, 1.54 mol) was added to a solution of 3,3-dibromo-1-([2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one (65 g, 0.154 mol) in THF (880 mL) and saturated aqueous NH₄Cl (220 mL). After 3 h, the reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc and H₂O which resulted in the formation of a white precipitate. Both layers were filtered through a Celite pad and the layers were separated. The aqueous layer was washed with EtOAc (2 × 500 mL) and the combined organic layers were washed with H₂O, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with CH₂Cl₂:EtOAc – 90:10, to give the title compound. MS: *m/z* = 265 (*M* + 1).

35 INTERMEDIATE 8

62



1,2-Bis(bromomethyl)-4-nitrobenzene

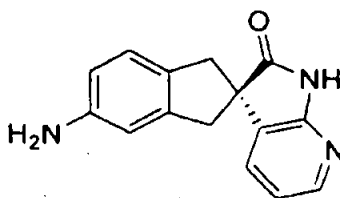
Step A. (4-Nitro-1,2-phenylene)dimethanol

- 5 A solution of 4-nitrophthalic acid (40 g, 189.5 mmol) in THF (500 mL) was added dropwise over 1.5 h to a solution of borane-THF complex (1 M, 490 mL, 490 mmol), keeping the reaction temperature between 0 °C and 5 °C. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm slowly to ambient temperature and stirred for 18 h. MeOH (100 mL) was added carefully and the precipitated solid dissolved. The mixture was concentrated *in vacuo* to about 500 mL, cooled to 0 °C, and 10 N NaOH was added to adjust the pH to 10-11. This mixture was extracted with EtOAc (3 × 600 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 207 (M – OH + CH₃CN).
- 10

15 Step B. 1,2-Bis(bromomethyl)-4-nitrobenzene

- Phosphorus tribromide (20.1 mL, 212 mmol) in Et₂O (250 mL) was added dropwise over 1.5 h to a solution of (4-nitro-1,2-phenylene)dimethanol from Step A (35.3 g, 193 mmol) in Et₂O (750 mL). After 18 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with H₂O (100 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with H₂O (2 × 200 mL), then saturated aqueous NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 309 (M + 1).
- 20

INTERMEDIATE 9



25 (R)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one

Step A. (±)-5-Nitro-1'--[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one

To a solution of 1,2-bis(bromomethyl)-4-nitrobenzene (40.9 g, 132 mmol, described in Intermediate 8) and 1-([2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one (31.5 g, 119 mmol, described in Intermediate 7) in DMF (2 L) was added cesium carbonate (129 g, 397 mmol), portionwise, over 5 min. After 18 h, acetic acid (7.6 mL) was added and the mixture was concentrated to a volume of about 500 mL, then partitioned between EtOAc (1.5 L) and H₂O (1 L). The organic layer was washed with H₂O (1 L), then brine (500 mL), then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 0:100, to give the title compound. MS: *m/z* = 412 (M + 1).

10

Step B. (±)-5-Amino-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one

A mixture of 10% Pd/C (3 g) and (±)-5-nitro-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one from Step A (19.1 g, 46.4 mmol) was stirred vigorously in EtOH (400 mL) under an atmosphere of hydrogen (*ca.* 1 atm). After 18 h, the mixture was filtered through a pad of Celite, washing extensively with MeOH, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 382 (M + 1).

15

20 Step C. *tert*-Butyl (*R*)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)carbamate

A solution of (±)-5-amino-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one from Step B (104 g, 273 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (71.5 g, 328 mmol) in CHCl₃ (1 L) was heated to reflux for 17 h. The cooled mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with hexane:EtOAc – 100:0 to 50:50, to give the racemic product. The enantiomers were resolved by HPLC, utilizing a ChiralPak AD column and eluting with EtOH. The first major peak to elute was *tert*-butyl (*S*)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)carbamate, and the second major peak to elute was *tert*-butyl (*R*)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)carbamate, the title compound. MS: *m/z* = 482 (M + 1).

25

30

Step D. (*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one

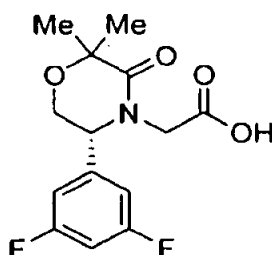
A solution of *tert*-butyl (*R*)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)carbamate from Step C (13.4 g, 27.8 mmol) in MeOH (300 mL) was saturated with HCl (g). The mixture was resaturated with

35

64

HCl (g) every 30 min until the starting material was consumed, and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (150 mL) and treated with ethylenediamine (1.9 mL, 27.8 mmol) and 10 N sodium hydroxide (6 mL, 60 mmol) to adjust the mixture to pH 10. After 30 min, the mixture was diluted with H₂O (400 mL) and extracted with CHCl₃ (1 L). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was trituated with MeOH (35 mL) to give the title compound. MS: m/z = 252 (M + 1).

INTERMEDIATE 10



10 [(5R)-5-(3,5-Difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxomorpholin-4-yl]acetic acid

Step A. N-[(S_S, 1R)-2-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-1-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide

To a stirred solution of (S_S)-N-((1E)-2-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (5.00 g, 17.9 mmol) [Tang *et al.* (2001) *J. Org. Chem.*, **66**, 8772-8778] in THF (75 mL) at -78 °C was added 3,5-difluorophenylmagnesium bromide (71.6 mL of a 0.5 M solution in THF, 35.8 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 5 h, and then allowed to warm slowly to ambient temperature and stirring was continued for 18 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (25 mL) and extracted with EtOAc (3 × 75 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:EtOAc – 100:0 to 80:20, to give the title compound. MS: m/z = 392 (M + 1).

25 Step B. (2R)-2-Amino-2-(3,5-difluorophenyl)ethanol

To a solution of N-[(S_S, 1R)-2-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-1-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide from Step A (1.50 g, 3.81 mmol) in MeOH (40 mL) at 0 °C was added HCl (9.5 mL of a 2 M solution in Et₂O, 19 mmol). After 20 min, the reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved in H₂O (25 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 50 mL) and these organic extracts were discarded. The aqueous phase was adjusted to pH 10 by addition of 1 N NaOH and

69

extracted with EtOAc (2 × 50 mL). These organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: m/z = 174 (M + 1).

Step C. 2-Chloro-*N*-[(1*R*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethyl]acetamide

5 To a solution of (2*R*)-2-amino-2-(3,5-difluorophenyl)ethanol from Step B (630 mg, 3.64 mmol) and triethylamine (0.51 mL, 3.64 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C was added chloroacetyl chloride (0.29 mL, 3.64 mmol). After 20 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with 10% citric acid, then brine, then dried over Na₂SO₄,
10 filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: m/z = 250 (M + 1).

Step D. (5*R*)-5-(3,5-Difluorophenyl)morpholin-3-one

To a solution of 2-chloro-*N*-[(1*R*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethyl]acetamide from Step C (840 mg, 3.37 mmol) in THF (75 mL) at 0 °C was added
15 NaH (291 mg of a 60% dispersion in oil, 7.28 mmol) and the mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. Saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 75:25 to 25:75, to give the title compound. MS: m/z = 214
20 (M + 1).

Step E. *tert*-Butyl (3*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-5-oxomorpholine-4-carboxylate

A solution of (5*R*)-5-(3,5-difluorophenyl)morpholin-3-one from Step D (570 mg, 2.67 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (584 mg, 2.67 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (327
25 mg, 2.67 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was stirred at ambient temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 90:10 to 50:50, to give the title compound. MS: m/z = 377 (M + Na + CH₃CN).

30 Step F. *tert*-Butyl (5*R*)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxomorpholine-4-carboxylate

To a 1 M solution of sodium *bis*(trimethylsilyl)amide in THF (1.60 mL, 1.60 mmol) at -78 °C was added dropwise a solution of *tert*-butyl (3*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-5-oxomorpholine-4-carboxylate from Step E (500 mg, 1.60 mmol) in DME (15 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 10 min then iodomethane (0.099 mL, 1.60 mmol)
35 was added. After stirring at -78 °C for a further 1 h, the reaction mixture was slowly transferred via cannula into a 1 M solution of sodium *bis*(trimethylsilyl)amide in THF (1.60 mL, 1.60 mmol) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 10 min then a second equivalent of

66

iodomethane (0.099 mL, 1.60 mmol) was added. After stirring at -78 °C for a further 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and extracted with EtOAc (2 × 25 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 90:10 to 60:40, to give the title compound. MS: *m/z* = 286 (M – C₄H₇).

Step G. (5R)-5-(3,5-Difluorophenyl)-2,2-dimethylmorpholin-3-one

To a solution of *tert*-butyl (5R)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxomorpholine-4-carboxylate from Step F (225 mg, 0.66 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) at ambient temperature was added TFA (0.49 mL, 6.6 mmol). After stirring for 1 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 242 (M + 1).

Step H. Ethyl [(5R)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxomorpholin-4-yl]acetate

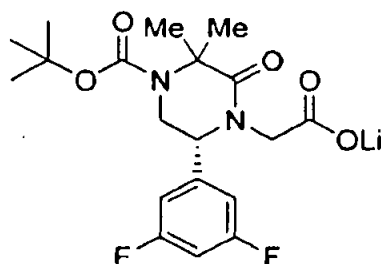
To a stirred solution of (5R)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylmorpholin-3-one from Step G (150 mg, 0.62 mmol) in DMF (2 mL) at 0 °C was added NaH (27 mg of a 60% dispersion in oil, 0.68 mmol). After 10 min, ethyl bromoacetate (104 mg, 0.62 mmol) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 95:5 to 70:30, to give the title compound. MS: *m/z* = 328 (M + 1).

Step I. [(5R)-5-(3,5-Difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxomorpholin-4-yl]acetic acid

To a solution of ethyl [(5R)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxomorpholin-4-yl]acetate from Step H (150 mg, 0.46 mmol) in THF (3 mL) and H₂O (3 mL) was added 1 N aqueous LiOH (0.55 mL, 0.55 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was purified directly by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. Lyophilization provided the title compound. MS: *m/z* = 300 (M + 1).

INTERMEDIATE 13

67



Lithium [(6R)-4-(tert-butoxycarbonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetate

5 Step A. Methyl 2-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]amino)-2-methylpropanoate

A mixture of methyl α -aminoisobutyrate hydrochloride (10.3 g, 67.0 mmol), 3,5-difluorophenacyl bromide (15.0 g, 63.8 mmol), and K_2CO_3 (17.6 g, 128 mmol) in DMF (100 mL) was stirred at ambient temperature for 3 h. Saturated aqueous $NaHCO_3$ (400 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (1 L). The organic layer was washed with
10 brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 0:100, to give the title compound. MS: m/z = 272 ($M + 1$).

Step B. ($\pm$)-Ethyl [6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetate

15 A mixture of methyl 2-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]amino)-2-methylpropanoate from Step A (8.60 g, 31.7 mmol), glycine ethyl ester hydrochloride (44.3 g, 317 mmol), and AcOH (5.71 mL, 95 mmol) in MeOH (300 mL) was stirred at ambient temperature for 10 min. $NaCNBH_3$ (2.39 g, 38.0 mmol) was added and the pH of the mixture was checked and adjusted to pH ~ 5 as necessary. The reaction mixture was heated to 50 °C for
20 18 h. Additional AcOH (4 mL) was added and the reaction mixture was heated to 60 °C for 6 h then allowed to cool and concentrated *in vacuo* to a volume of *ca.* 150 mL. The resulting mixture was carefully quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (300 mL) and then extracted with CH_2Cl_2 (1 L). The organic extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting
25 with hexane:EtOAc – 100:0 to 0:100, to give the title compound. MS: m/z = 327 ($M + 1$).

Step C. tert-Butyl (5R)-5-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2,2-dimethyl-3-oxopiperazine-1-carboxylate

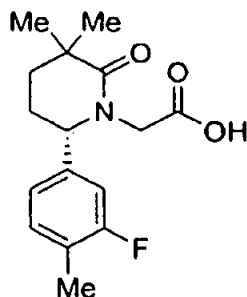
30 A solution of ethyl [8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate from Step B (2.27 g, 6.96 mmol), N,N -diisopropylethylamine (0.607 mL, 3.48 mmol), and di-*tert*-butyl dicarbonate (15.2 g, 69.6 mmol) in acetonitrile (30 mL) was stirred at 60 °C for

18 h, then cooled and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 0:100, to give the racemic product. The enantiomers were separated by SFC, using a Chiralcel OD column and eluting with CO₂:MeOH – 80:20. The first major peak to elute was *tert*-butyl (5*S*)-5-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2,2-dimethyl-3-oxopiperazine-1-carboxylate and the second major peak to elute was *tert*-butyl (5*R*)-5-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2,2-dimethyl-3-oxopiperazine-1-carboxylate, the title compound. MS: m/z = 371 (M – C₄H₇).

Step D. Lithium [(6*R*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetate

To a solution of *tert*-butyl (5*R*)-5-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2,2-dimethyl-3-oxopiperazine-1-carboxylate from Step C (1.18 g, 2.77 mmol) in THF (18 mL) and H₂O (2 mL) was added 1 N aqueous LiOH (3.04 mL, 3.04 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 5 h. The mixture was adjusted to pH 6 by addition of 1 N HCl and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound. MS: m/z = 343 (M – C₄H₇).

INTERMEDIATE 14



(*S*)-[6-(3-Fluoro-4-methylphenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetic acid

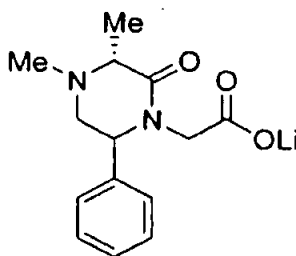
Step A. (*S*)-6-(3-Fluoro-4-methylphenyl)-3,3-dimethylpiperidin-2-one

To a stirred solution of benzyl (*S*)-5-[(*tert*-butylsulfinyl)imino]-2,2-dimethylpentanoate (1.00 g, 2.96 mmol, described in Intermediate 3) in toluene (28 mL) at -78 °C was added 3-fluoro-4-methylphenylmagnesium bromide (11.9 mL of a 0.5 M solution in THF, 5.93 mmol). The reaction mixture was warmed to ambient temperature for 2 h, and then heated at reflux for 2 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude solid dissolved in DMSO (5 mL). The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. Lyophilization provided the title compound. MS: m/z = 236 (M + 1).

69

Step B. (S)-[6-(3-Fluoro-4-methylphenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetic acid

To a stirred solution of (S)-6-(3-fluoro-4-methylphenyl)-3,3-dimethylpiperidin-2-one from Step A (80 mg, 0.340 mmol) in DMF (3 mL) at ambient temperature was added NaH (19 mg of a 60% dispersion in oil, 0.476 mmol). After 15 min, methyl bromoacetate (0.051 mL, 0.544 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 h. Sodium hydroxide (0.061 mL of a 10 M solution, 0.612 mmol) was added and the mixture stirred for 2 h. The crude product was purified directly by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. The compound was further purified by SFC, utilizing a ChiralPak AD column and eluting with CO₂:MeOH – 91:9, to give the title compound. MS: *m/z* = 294 (*M* + 1).

INTERMEDIATE 1915 Lithium [(3R)-3,4-dimethyl-2-oxo-6-phenylpiperazin-1-yl]acetateStep A. Methyl (2R)-2-[(2-oxo-2-phenylethyl)amino]propanoate, TFA salt

A mixture of (R)-alanine methyl ester hydrochloride (1.00 g, 7.16 mmol), 2-bromoacetophenone (2.85 g, 14.3 mmol), and NaHCO₃ (1.20 g, 14.3 mmol) in DMF (20 mL) was stirred at ambient temperature for 6 h. The reaction mixture was quenched with 1 N aqueous HCl (25 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 35 mL) and the organic phase was discarded. The aqueous phase was adjusted to pH 10 with saturated aqueous Na₂CO₃ and then extracted with EtOAc (3 × 75 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. Concentration of product-containing fractions *in vacuo* provided the title compound. MS: *m/z* = 222 (*M* + 1).

Step B. Methyl [(3R)-3,4-dimethyl-2-oxo-6-phenylpiperazin-1-yl]acetate

To a stirred mixture of methyl (2R)-2-[(2-oxo-2-phenylethyl)amino]propanoate, TFA salt, from Step A (152 mg, 0.452 mmol) and glycine methyl ester hydrochloride (85 mg,

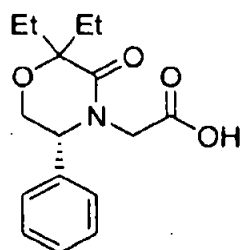
20

0.678 mmol) in MeOH (1 mL) was added *N,N*-diisopropylethylamine (0.197 mL, 1.13 mmol), followed by AcOH (0.155 mL, 2.71 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 10 min, then NaCNBH₃ (34 mg, 0.54 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 50 °C for 18 h then allowed to cool. Formaldehyde (0.067 mL of a 37% aqueous solution, 0.90 mmol) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with 1 N aqueous HCl (5 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 10 mL) and the organic phase was discarded. The aqueous phase was adjusted to pH 10 with saturated aqueous Na₂CO₃ and then extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. The product-containing fractions were combined, basified with saturated aqueous NaHCO₃, and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to provide the title compound. MS: *m/z* = 277 (*M* + 1).

Step C. Lithium [(3*R*)-3,4-dimethyl-2-oxo-6-phenylpiperazin-1-yl]acetate

A solution of methyl [(3*R*)-3,4-dimethyl-2-oxo-6-phenylpiperazin-1-yl]acetate from Step B (50 mg, 0.18 mmol) in THF (1 mL) was added 1 N aqueous LiOH (0.20 mL, 0.20 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 4 h. The mixture was adjusted to pH 6 by addition of 1 N HCl and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 263 (*M* + 1).

INTERMEDIATE 20



[(5*R*)-2,2-Diethyl-3-oxo-5-phenylmorpholin-4-yl]acetic acid

Step A. 2-Chloro-*N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]butanamide

To a solution of (*R*)-2-phenylglycinol (2.00 g, 14.6 mmol) and triethylamine (2.03 mL, 14.6 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) at 0 °C was slowly added 2-chlorobutyryl chloride (1.66 mL, 14.6 mmol). After 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 × 75 mL). The combined organic extracts were

washed with 10% citric acid, then brine, then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 70:30 to 0:100, to give the title compound. MS: m/z = 242 ($M + 1$).

5 Step B. (2*R*,5*R*)-2-Ethyl-5-phenylmorpholin-3-one

To a solution of 2-chloro-*N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]butanamide from Step A (2.75 g, 11.4 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C was added NaH (983 mg of a 60% dispersion in oil, 24.6 mmol) and the mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The
10 combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 75:25 to 0:100, to give the title compound. MS: m/z = 206 ($M + 1$).

Step C. *tert*-Butyl (2*R*,5*R*)-2-ethyl-3-oxo-5-phenylmorpholine-4-carboxylate

15 A solution of (2*R*,5*R*)-2-ethyl-5-phenylmorpholin-3-one from Step B (900 mg, 4.41 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (962 mg, 4.41 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (538 mg, 4.41 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was stirred at ambient temperature for 4 h. The mixture was washed with 10% citric acid (35 mL), then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of
20 hexane:EtOAc – 95:5 to 60:40, to give the title compound. MS: m/z = 250 ($M - C_4H_7$).

Step D. *tert*-Butyl (5*R*)-2,2-diethyl-3-oxo-5-phenylmorpholine-4-carboxylate

To a 1 M solution of sodium *bis*(trimethylsilyl)amide in THF (1.64 mL, 1.64 mmol) at -78 °C was added dropwise a solution of *tert*-butyl (2*R*,5*R*)-2-ethyl-3-oxo-5-phenylmorpholine-4-carboxylate from Step C (500 mg, 1.64 mmol) in DME (25 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 10 min then iodoethane (0.131 mL, 1.64 mmol) was added. After stirring at -78 °C for 30 min, then at -30 °C for 30 min, the reaction mixture was cooled to -78 °C and quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) then extracted with EtOAc (2 × 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and
30 concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 95:5 to 70:30, to give the title compound. MS: m/z = 278 ($M - C_4H_7$).

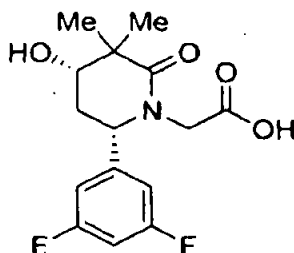
Step E. [(5*R*)-2,2-Diethyl-3-oxo-5-phenylmorpholin-4-yl]acetic acid

35 Essentially following the procedures described for Intermediate 10, but using *tert*-butyl (5*R*)-2,2-diethyl-3-oxo-5-phenylmorpholine-4-carboxylate in place of *tert*-butyl (5*R*)-5-

72

(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxomorpholine-4-carboxylate, the title compound was prepared. MS: $m/z = 292$ ($M + 1$).

INTERMEDIATE 21



5

[(4S,6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetic acid

Step A. 6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-dimethylpiperidine-2,4-dione

To a solution of 3,3-dimethylpyridine-2,4(1H,3H)-dione (978 mg, 7.03 mmol) [U.S. Patent 2,525,231] in benzene (10 mL) was added 3,5-difluorophenylmagnesium bromide (50 mL of a 0.5 M solution in THF, 25 mmol) and the resulting mixture was heated to reflux for 1.5 h. The mixture was cooled, quenched with 1 N aqueous HCl (10 mL), made basic with saturated NaHCO₃ solution (100 mL) and extracted with EtOAc (2 × 150 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (50 mL), then brine (50 mL), and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 60:40, to give the title compound. MS: $m/z = 254$ ($M + 1$).

Step B. cis-6-(3,5-Difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethylpiperidin-2-one

To a solution of 6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethylpiperidine-2,4-dione from Step A (20.18 g, 80 mmol) in THF (600 mL) and CH₃OH (25 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (4.57 g, 121 mmol). After 2.5 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (200 mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between H₂O (600 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (200 mL) and EtOAc (1 L). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (600 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:CH₃OH – 100:0 to 88:12, to give the title compound, which contained approximately 20% of the corresponding *trans*-isomer. MS: $m/z = 256$ ($M + 1$).

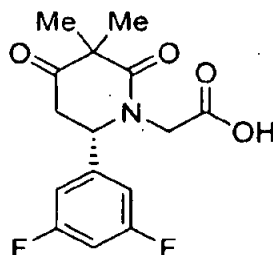
Step C. Ethyl [(4S,6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate

To a solution of *cis*-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethylpiperidin-2-one from Step B (17.1 g, 67.0 mmol) in THF (400 mL) at 0 °C was added NaH (60% dispersion in oil, 4.91 g, 73.7 mmol). After 30 min, ethyl bromoacetate (8.20 mL, 73.7 mmol) was added. After 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (100 mL), diluted with H₂O (700 mL) and brine (100 mL) and extracted with EtOAc (700 mL). The organic extract was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 0:100, to give the alcohol as a mixture of four isomers. Additional purification was achieved by HPLC, using a ChiralPak AD column and eluting with hexane:EtOH:Et₂NH – 90:10:0.1. The first major peak to elute was a mixture of ethyl [(4S,6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate and ethyl [(4S,6R)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate (*ca.* 5:1). The second major peak to elute was a mixture of ethyl [(4R,6R)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate and ethyl [(4R,6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate (*ca.* 3:1). Further purification of the second major peak was achieved by SFC, using a ChiralPak AD column and eluting with CO₂:MeOH:Et₂NH – 90:10:0.1, to give ethyl [(4R,6R)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate, which eluted first, and ethyl [(4R,6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate, which eluted second. Further purification of the first major peak was achieved by SFC, using a ChiralPak AD column and eluting with CO₂:MeOH:Et₂NH – 90:10:0.1, to give ethyl [(4S,6R)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate, which eluted first, and ethyl [(4S,6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate, which eluted second, the title compound. MS: *m/z* = 342 (*M* + 1).

Step D. [(4S,6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetic acid

To a solution of ethyl [(4S,6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate from Step C (64 mg, 187 mmol) in THF (1 mL) and H₂O (0.5 mL) was added LiOH monohydrate (14 mg, 334 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with 1 N HCl (0.40 mL, 400 mmol), concentrated *in vacuo* and dried to afford the title compound. MS: *m/z* = 314 (*M* + 1).

INTERMEDIATE 22



[(6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopiperidin-1-yl]acetic acid

Step A. Ethyl [(6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopiperidin-1-yl]acetate

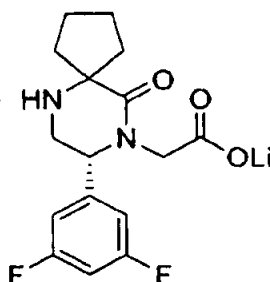
5 To a solution of ethyl [(4S,6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetate (470 mg, 1.377 mmol, described in Intermediate 21) in acetone (24 mL) at 0 °C was added a solution of chromium (VI) trioxide (174 mg, 1.740 mmol) in H₂O (0.5 mL) and H₂SO₄ (0.147 mL, 2.75 mmol), in three portions over 5 min and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Most of the acetone was removed by concentration *in vacuo*, and the residue
10 was basified with saturated aqueous NaHCO₃ (75 mL) and extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:CH₃OH – 100:0 to 92:8, to give the title compound. MS: m/z = 340 (M + 1).

15

Step B. [(6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopiperidin-1-yl]acetic acid

To a solution of ethyl [(6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopiperidin-1-yl]acetate from Step A (170 mg, 0.501 mmol) in THF (2 mL) and H₂O (1 mL) was added LiOH monohydrate (36 mg, 0.858 mmol) and the resulting mixture was stirred at
20 ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was quenched with 1 N HCl (1 mL, 1 mmol), concentrated *in vacuo* and dried to afford the title compound. MS: m/z = 312 (M + 1).

INTERMEDIATE 25



Lithium [(8R)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate

Step A. Methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride

5 A solution of 1-aminocyclopentanecarboxylic acid (2.00 g, 15.5 mmol) in MeOH (30 mL) was saturated with HCl (g). The resulting mixture was aged at ambient temperature for 2 h and concentrated *in vacuo* to provide the title compound. MS: $m/z = 144$ ($M + 1$).

Step B. Methyl 1-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]amino)cyclopentanecarboxylate

10 A mixture of methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride from Step A (1.50 g, 10.5 mmol), 3,5-difluorophenacyl bromide (3.20 g, 13.6 mmol), and NaHCO_3 (1.32 g, 15.7 mmol) in DMF (30 mL) was stirred at ambient temperature for 6 h. 1 N aqueous HCl (50 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (75 mL) and this organic extract was discarded. The aqueous layer was adjusted to pH 10 by addition of saturated aqueous Na_2CO_3 (150 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (3×75 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 90:10:0.1$ to $5:95:0.1$. The product-containing fractions were combined and concentrated to provide the title compound as the TFA salt. MS: $m/z = 298$ ($M + 1$).

20 1).

Step C. Ethyl [(8R)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate

To a stirred mixture of methyl 1-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]amino)cyclopentanecarboxylate, TFA salt, from Step B (1.10 g, 2.67 mmol) and glycine ethyl ester hydrochloride (560 mg, 4.01 mmol) in MeOH (7.5 mL) was added *N,N*-diisopropylethylamine (1.17 mL, 6.69 mmol), followed by AcOH (0.77 mL, 13.4 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 10 min, then NaCNBH_3 (252 mg, 4.01 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 60°C for 72 h then allowed to cool. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and then extracted with EtOAc (3 $\times$ 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated

30

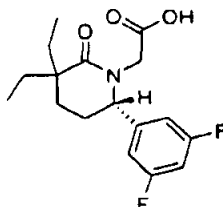
26

in vacuo. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. The product-containing fractions were combined, basified with saturated aqueous NaHCO₃, and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the racemic product. The enantiomers were separated by SFC, using a ChiralPak AD column and eluting with CO₂:MeOH – 90:10. The first major peak to elute was ethyl [(8*S*)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate, and the second major peak to elute was ethyl [(8*R*)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate, the title compound. MS: *m/z* = 353 (*M* + 1).

Step D. Lithium [(8*R*)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate

To a solution of ethyl [(8*R*)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate from Step C (90 mg, 0.26 mmol) in THF (3 mL) and H₂O (1 mL) was added 1 N aqueous LiOH (0.31 mL, 0.31 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The mixture was adjusted to pH 6 by addition of 1 N HCl and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 325 (*M* + 1).

INTERMEDIATE 26



[(6*S*)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetic acid

Step A. Ethyl (5*S*)-5-([(5*S*)-*tert*-butylsulfinyl]amino)-5-(3,5-difluorophenyl)pentanoate

To a solution of ethyl 5-(3,5-difluorophenyl)-5-oxovalerate (5.00 g, 19.5 mmol) and (*S*)-2-methylpropane-2-sulfinamide (2.88 g, 23.8 mmol) in THF (123 mL) was added titanium tetraethoxide (8.18 mL, 39.0 mmol). The reaction vessel was quickly sealed and placed into a 60 °C bath for 16 h. After cooling to ambient temperature a septum and nitrogen inlet were attached prior to cooling to 0 °C. Sodium borohydride (1.48 g, 39.0 mmol) was then added, and a complete reaction was observed after 1 h. Methyl alcohol was then slowly added until gas evolution had stopped. The reaction mixture was then diluted with brine (60 mL) while experiencing rapid stirring. The resultant slurry was filtered through celite, washing with EtOAc as needed. The combined organics were then washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. This oil was purified by silica gel

chromatography, eluting with a gradient of EtOAc:Hexanes – 10:90 to 50:50, to give the title compound. MS: $m/z = 362$ ($M + 1$).

Step B. (6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-piperidin-2-one

5 A solution of ethyl (5S)-5-[[*(S)*-*tert*-butylsulfinyl]amino]-5-(3,5-difluorophenyl)pentanoate from Step A (4.42 g, 12.2 mmol) in MeOH (200 mL) was cooled to 0 °C. Hydrogen chloride gas (anhydrous) was bubbled through this cold solution for about 1 minute, after which time the reaction vessel was sealed and allowed to sit in the ice bath for 15 minutes. Dry nitrogen was then bubbled through the solution for 30 minutes, prior to removal of
10 solvent *in vacuo*. More MeOH (~50 mL) was added, and then removed *in vacuo*. After dissolving in a third volume of MeOH (100 mL), triethylamine (6.78 mL, 48.9 mmol) was introduced and the mixture was heated to 65 °C for 3 hours. After cooling to ambient temperature, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between diethyl ether (100 mL) and 1 M HCl (50 mL). The organics were washed with additional 1 M HCl (50
15 mL), water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The ethereal solution was dried over sodium sulfate, filtered and then concentrated *in vacuo* to provide the title compound, which could be used without further purification. MS: $m/z = 212$ ($M + 1$).

Step C. *tert*-Butyl (2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-6-oxopiperidine-1-carboxylate

20 A solution of (6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-piperidin-2-one from Step B (2.08 g, 9.85 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (4.30 g, 19.7 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (1.20 g, 9.85 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was stirred at ambient temperature for 20 h. An additional portion of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.25 g, 5.73 mmol) was added and the solution stirred for a
25 further 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 0:100, to give the title compound. MS: $m/z = 256$ ($M - C_4H_7$).

Step D. *tert*-Butyl (6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-diethylpiperidin-2-one-1-carboxylate

30 To a solution of *tert*-butyl (2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-6-oxopiperidine-1-carboxylate from Step C (1.53 g, 4.91 mmol) and iodoethane (0.993 mL, 12.3 mmol) in THF (15 mL) at -78 °C was added a 1 M solution of sodium *bis*(trimethylsilyl)amide in THF (10.8 mL, 10.8 mmol) dropwise over 15 min. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 10 min and at 0 °C for 2 h, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) and extracted with EtOAc (3
35 × 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 50:50, to give the title compound. MS: $m/z = 312$ ($M - C_4H_7$).

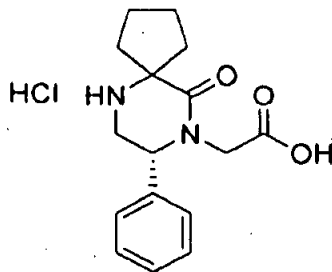
28

Step E. (6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-diethylpiperidin-2-one

To a solution of *tert*-butyl (6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-diethylpiperidin-2-one-1-carboxylate from Step D (1.22 g, 3.32 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) at ambient temperature was added TFA (3 mL). After stirring for 1.5 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between CH₂Cl₂ (30 mL) and saturated NaHCO₃ (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and then concentrated *in vacuo* to provide the title compound, which could be used without further purification. MS: *m/z* = 268 (M + 1).

Step F. [(6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetic acid

To a stirred solution of (6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-diethylpiperidin-2-one from Step E (850 mg, 3.18 mmol) in THF (15 mL) at ambient temperature was added NaH (178 mg of a 60% dispersion in oil, 4.45 mmol). After 15 min, methyl bromoacetate (0.469 mL, 5.09 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h. Sodium hydroxide (9.54 mL of a 1 M solution, 9.54 mmol) was added and the mixture stirred for an additional 16 h at 50 °C. The reaction mixture was poured onto 1 M HCl (30 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to provide the title compound, which could be used without further purification. MS: *m/z* = 326 (M + 1).

INTERMEDIATE 28[(8R)-10-Oxo-8-phenyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetic acid hydrochloride

25

Step A. Methyl 1-[(2-oxo-2-phenylethyl)amino]cyclopentanecarboxylate

A mixture of methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride (2.00 g, 11.1 mmol, described in Intermediate 25), 2-bromoacetophenone (2.44 g, 12.2 mmol), and NaHCO₃ (2.34 g, 27.9 mmol) in DMF (20 mL) was stirred at ambient temperature for 5 h. H₂O (25 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 75 mL). The combined organic layers

were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. The product-containing fractions were combined, adjusted to pH 10 by addition of saturated aqueous Na_2CO_3 and extracted with EtOAc (2×75 mL). The combined
5 organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to provide the title compound. MS: $m/z = 262$ ($M + 1$).

Step B. Ethyl [(8R)-10-oxo-8-phenyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate

To a stirred mixture of methyl 1-[(2-oxo-2-phenylethyl)amino]cyclopentanecarboxylate from Step A (1.10 g, 2.67 mmol) and glycine ethyl ester hydrochloride (881 mg, 6.31 mmol) in EtOH (10 mL) was added AcOH (0.72 mL, 12.6 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 5 min, then NaCNBH_3 (397 mg, 6.31 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 70 °C for 3 h then allowed to cool. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and then extracted
15 with EtOAc (3×50 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. The product-containing fractions were combined, basified with saturated aqueous NaHCO_3 , and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated
20 *in vacuo* to give the racemic product. The enantiomers were separated by HPLC, using a Chiralcel OD column and eluting with hexane:EtOH – 60:40. The first major peak to elute was ethyl [(8S)-10-oxo-8-phenyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate and the second major peak to elute was ethyl [(8R)-10-oxo-8-phenyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate, the title compound. MS: $m/z = 317$ ($M + 1$).

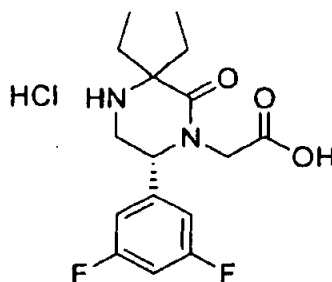
25

Step C. [(8R)-10-Oxo-8-phenyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetic acid hydrochloride

To a solution of ethyl [(8R)-10-oxo-8-phenyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate from Step B (407 mg, 1.29 mmol) in THF (8 mL) and H_2O (2 mL) was added 1 N aqueous LiOH (1.54 mL, 1.54 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 4 h. The
30 mixture was adjusted to pH 4 by addition of 1 N HCl and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound. MS: $m/z = 289$ ($M + 1$).

INTERMEDIATE 29

60



[(6R)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetic acid hydrochloride

Step A. Methyl 2-amino-2-ethylbutanoate hydrochloride

A solution of 2-amino-2-ethylbutanoic acid (3.00 g, 22.9 mmol) in MeOH (200 mL) was saturated with HCl (g). The resulting mixture was heated at reflux for 24 h, during which time it was allowed to cool to ambient temperature and was again saturated with HCl (g) twice. After 24 h at reflux, the cooled mixture was concentrated *in vacuo* to provide the title compound. MS: $m/z = 146$ ($M + 1$).

Step B. Methyl 2-{[2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]amino}-2-ethylbutanoate

A mixture of methyl 2-amino-2-ethylbutanoate hydrochloride from Step A (2.10 g, 11.6 mmol), 3,5-difluorophenacyl bromide (2.99 g, 12.7 mmol), and NaHCO_3 (2.43 g, 28.9 mmol) in DMF (20 mL) was stirred at 45 °C for 1 h, and at ambient temperature for 2 h. 1 N aqueous HCl (50 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (75 mL) and this organic extract was discarded. The aqueous layer was adjusted to pH 10 by addition of saturated aqueous Na_2CO_3 (150 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 75 mL). The combined organic layers were treated with $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} = 90:10:0.1$ to 5:95:0.1. The product-containing fractions were combined, basified with saturated aqueous NaHCO_3 , and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: $m/z = 300$ ($M + 1$).

Step C. Methyl [(6R)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetate

To a stirred mixture of methyl 2-{[2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]amino}-2-ethylbutanoate from Step B (475 mg, 1.59 mmol) and glycine ethyl ester hydrochloride (332 mg, 2.38 mmol) in MeOH (5 mL) were added titanium(IV) isopropoxide (1.16 mL, 3.97 mmol) and AcOH (0.273 mL, 4.76 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 15 min, then NaCNBH_3 (150 mg, 2.38 mmol) was added. The stirred reaction mixture was heated

81

at 50 °C for 18 h, then at 70 °C for 24 h, and allowed to cool. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and then extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of

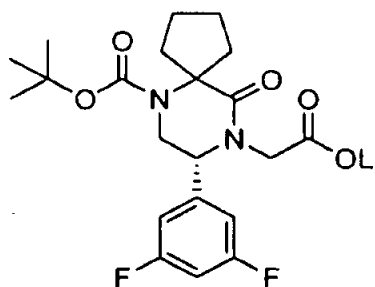
5 H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. The product-containing fractions were combined, basified with saturated aqueous NaHCO₃, and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the racemic product. The enantiomers were separated by HPLC, using a Chiralcel OD column and eluting with hexane:EtOH – 60:40. The first major peak to elute was methyl [(6*S*)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetate and the second major peak to elute was methyl [(6*R*)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetate, the title compound. MS: *m/z* = 341 (M + 1).

15 Step D. [(6*R*)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetic acid hydrochloride

To a solution of methyl [(6*R*)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetate from Step C (43 mg, 0.126 mmol) in THF (0.75 mL) and H₂O (0.25 mL) was added 1 N aqueous LiOH (0.139 mL, 0.139 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The mixture was adjusted to pH 4 by addition of 1 N HCl and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 327 (M + 1).

20

INTERMEDIATE 32



Lithium [(8*R*)-6-(tert-butoxycarbonyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate

25

Step A. Methyl 1-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]amino)cyclopentanecarboxylate

A mixture of methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride (10.0 g, 55.7 mmol, described in Intermediate 25), 3,5-difluorophenacyl bromide (14.4 g, 61.2 mmol), and Na₃PO₄ (22.8 g, 139 mmol) in DMF (100 mL) was stirred at ambient temperature for 3.5 h. The reaction mixture was acidified with 1 N aqueous HCl and the mixture was extracted with EtOAc

30

(200 mL) and this organic extract was discarded. The aqueous layer was adjusted to pH 8-9 by addition of saturated aqueous NaHCO_3 and the mixture was extracted with EtOAc (3×250 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 90:10 to 50:50, to give the title compound. MS: $m/z = 298$ ($M + 1$).

Step B. Ethyl [8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate

A mixture of methyl 1-([2-(3,5-difluorophenyl)-2-oxoethyl]amino)cyclopentanecarboxylate from Step A (10.0 g, 33.6 mmol), glycine ethyl ester hydrochloride (46.9 g, 336 mmol), and AcOH (5.78 mL, 101 mmol) in MeOH (300 mL) was stirred at ambient temperature for 10 min. NaCNBH_3 (2.54 g, 40.4 mmol) was added and the pH of the mixture was checked and adjusted to pH ~ 5 as necessary by addition of AcOH. The reaction mixture was heated to 50 °C for 18 h then allowed to cool. The reaction mixture was carefully quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (250 mL) and then extracted with CH_2Cl_2 (3×200 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with hexane:EtOAc – 100:0 to 0:100, to give the title compound. MS: $m/z = 353$ ($M + 1$).

Step C. *tert*-Butyl (8*R*)-8-(3,5-difluorophenyl)-9-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]decane-6-carboxylate

A solution of ethyl [8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate from Step B (3.00 g, 8.51 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.743 mL, 4.26 mmol), and di-*tert*-butyl dicarbonate (9.29 g, 42.6 mmol) in acetonitrile (25 mL) was stirred at 60 °C for 6 h, then cooled and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 95:5 to 50:50, to give the racemic product. The enantiomers were separated by HPLC, using a Chiralcel OD column and eluting with hexane:*i*-PrOH: Et_2NH – 60:40:0.1. The first major peak to elute was *tert*-butyl (8*S*)-8-(3,5-difluorophenyl)-9-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]decane-6-carboxylate and the second major peak to elute was *tert*-butyl (8*R*)-8-(3,5-difluorophenyl)-9-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]decane-6-carboxylate, the title compound. MS: $m/z = 397$ ($M - \text{C}_4\text{H}_7$).

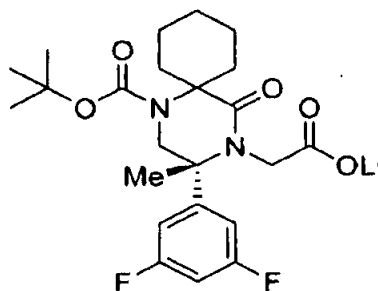
Step D. Lithium [(8*R*)-6-(*tert*-butoxycarbonyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate

To a solution of *tert*-butyl (8*R*)-8-(3,5-difluorophenyl)-9-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]decane-6-carboxylate from Step C (50 mg, 0.11 mmol) in THF (0.75

83

mL) and H₂O (0.25 mL) was added 1 N aqueous LiOH (0.12 mL, 0.12 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 6 h. The mixture was adjusted to pH 7 by addition of 1 N HCl and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 369 (M - C₄H₇).

5

INTERMEDIATE 33

Lithium [(3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,4-diazaspiro[5.5]undec-4-yl]acetate

10

Step A. Di-tert-butyl [1-(3,5-difluorophenyl)ethyl]imidodicarbonate

To a solution of [1-(3,5-difluorophenyl)ethyl]amine (10.0 g, 63.6 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) at 0 °C was added di-tert-butyl dicarbonate (13.9 g, 63.6 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added di-tert-butyl dicarbonate (20.8 g, 95.4 mmol) and DMAP (7.78 g, 63.6 mmol) and the reaction mixture was heated at 80 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool and additional di-tert-butyl dicarbonate (69.4 g, 318 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 80 °C for 2 h, allowed to cool, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 98:2 to 90:10, to give the title compound. MS: *m/z* = 421 (M + Na + CH₃CN).

20

Step B. tert-Butyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(3,5-difluorophenyl)propanoate

To a stirred suspension of potassium *tert*-butoxide in THF (300 mL) at -78 °C was added a solution of di-tert-butyl [1-(3,5-difluorophenyl)ethyl]imidodicarbonate from Step A (22.0 g, 61.6 mmol) in THF (200 mL), dropwise, over 45 min. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirring was continued for 3 h. The reaction mixture was cooled to -78 °C and quenched with 1 N aqueous HCl (300 mL), warmed to 0 °C, and poured into Et₂O (300 mL). The organic layer was extracted and the aqueous layer was extracted further with Et₂O (300 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel

30

chromatography, eluting with hexane:EtOAc – 95:5 to 80:20, to give the title compound. MS: $m/z = 421$ ($M + Na + CH_3CN$).

Step C. *tert*-Butyl [1-(3,5-difluorophenyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate

- 5 To a stirred solution of *tert*-butyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(3,5-difluorophenyl)propanoate from Step B (2.00 g, 5.60 mmol) in THF (20 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added $LiAlH_4$ (5.60 mL of a 1 M solution in THF, 5.60 mmol), dropwise. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 6 h, then quenched with EtOAc (5.6 mL), then H_2O (15.6 mL), then 1 N aqueous NaOH (5.6 mL), then EtOAc (17 mL). The reaction mixture was warmed to ambient
10 temperature, stirred for 1 h, filtered, and extracted with EtOAc (2×40 mL). The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound in sufficient purity for use in the next step. MS: $m/z = 186$ ($M - CO_2C_4H_9$).

Step D. Methyl 1-aminocyclohexanecarboxylate hydrochloride

- 15 Essentially following the procedures described in Intermediate 25 for methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride, but using 1-aminocyclohexanecarboxylic acid in place of 1-aminocyclopentanecarboxylic acid, the title compound was obtained. MS: $m/z = 158$ ($M + 1$).

- 20 Step E. Methyl 1-{{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(3,5-difluorophenyl)propyl}amino}cyclohexanecarboxylate

- A mixture of *tert*-butyl [1-(3,5-difluorophenyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate from Step C (500 mg, 1.75 mmol), methyl 1-aminocyclohexanecarboxylate hydrochloride from Step D (1.38 g, 8.76 mmol), and AcOH (0.301 mL, 5.26 mmol) in MeOH (15 mL) was stirred at
25 ambient temperature for 30 min. $NaCNBH_3$ (165 mg, 2.63 mmol) was added and the pH of the mixture was checked and adjusted to pH ~ 5 as necessary by addition of AcOH. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 h, then quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2×50 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica
30 gel chromatography, eluting with hexane:EtOAc – 100:0 to 80:20, to give the title compound. MS: $m/z = 427$ ($M + 1$).

Step F. Methyl 1-{{2-amino-2-(3,5-difluorophenyl)propyl}amino}cyclohexanecarboxylate

- A solution of methyl 1-{{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(3,5-difluorophenyl)propyl}amino}cyclohexanecarboxylate from Step E (280 mg, 0.657 mmol) in EtOAc (5 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was saturated with HCl (g). The reaction mixture was aged at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, then poured carefully into saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL). The resulting mixture was

85

extracted with EtOAc (2 × 15 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 327 (M + 1).

Step G. (3*R*)-3-(3,5-Difluorophenyl)-3-methyl-1,4-diazaspiro[5.5]undecan-5-one

5 A solution of methyl 1-{{2-amino-2-(3,5-difluorophenyl)propyl}amino}cyclohexanecarboxylate from Step F (205 mg, 0.628 mmol), and AcOH (0.36 mL, 6.28 mmol) in xylenes (5 mL) was heated at 80 °C for 3 h, allowed to cool, then poured into saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 × 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and
10 concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of EtOAc:MeOH – 100:0 to 92:8, to give the racemic product. The enantiomers were separated by HPLC, using a ChiralPak AD column and eluting with hexane:EtOH:Et₂NH – 40:60:0.1. The first major peak to elute was (3*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-1,4-diazaspiro[5.5]undecan-5-one, the title compound, and the second
15 major peak to elute was (3*S*)-3-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-1,4-diazaspiro[5.5]undecan-5-one. MS: *m/z* = 295 (M + 1).

Step H. *tert*-Butyl (3*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,4-diazaspiro[5.5]undecane-1-carboxylate

20 A solution of (3*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-1,4-diazaspiro[5.5]undecan-5-one from Step G (90 mg, 0.306 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.027 mL, 0.153 mmol), and di-*tert*-butyl dicarbonate (667 mg, 3.06 mmol) in acetonitrile (2 mL) was stirred at 60 °C for 8 h, then cooled and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 95:5 to 50:50, to give the title
25 compound. MS: *m/z* = 339 (M – C₄H₇).

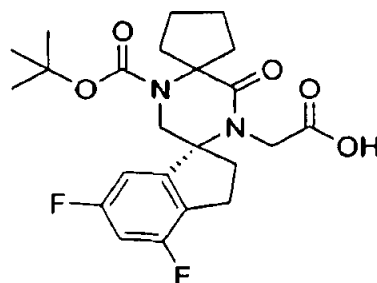
Step I. *tert*-Butyl (3*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3-methyl-5-oxo-1,4-diazaspiro[5.5]undecane-1-carboxylate

To a stirred solution of *tert*-butyl (3*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-5-oxo-
30 1,4-diazaspiro[5.5]undecane-1-carboxylate from Step H (60 mg, 0.152 mmol) in THF (0.5 mL) at 0 °C was added NaH (12 mg of a 60% dispersion in oil, 0.30 mmol). After 5 min, ethyl bromoacetate (437 mg, 2.62 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirring was continued for 1 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 5 mL). The combined organic layers were dried
35 over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 95:5 to 60:40, to give the title compound. MS: *m/z* = 425 (M – C₄H₇).

Step J. Lithium [(3*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,4-diazaspiro[5.5]undec-4-yl]acetate

To a solution of *tert*-butyl (3*R*)-3-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3-methyl-5-oxo-1,4-diazaspiro[5.5]undecane-1-carboxylate from Step I (65 mg, 0.135 mmol) in THF (1.5 mL) and H₂O (0.5 mL) was added 1 N aqueous LiOH (0.14 mL, 0.14 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The mixture was adjusted to pH 7 by addition of 1 N HCl and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound. MS: $m/z = 397$ (M - C₄H₇).

INTERMEDIATE 34



[(5''*R*)-1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4''-6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihydro-4'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1''-inden]-4'-yl]acetic acid

Step A. 4',6'-Difluoro-2',3'-dihydro-2*H*,5*H*-spiro[imidazolidine-4,1'-indene]-2,5-dione

A mixture of 4,6-difluoroindan-1-one [Musso *et al.* (2003) *J. Med. Chem.*, **46**, 399-408] (14.5 g, 86 mmol), NaCN (12.9 g, 262 mmol), and (NH₄)₂CO₃ (16.8 g, 175 mmol) in H₂O (150 mL) and EtOH (150 mL) was heated at 70 °C for 3 h. Additional (NH₄)₂CO₃ (16.8 g, 175 mmol) was added and heating at 70 °C was continued for 4 h. The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure. To the residue was added H₂O (200 mL) and the precipitate was isolated by filtration, washed with H₂O, and dried to give the title compound. MS: $m/z = 280$ (M + 1 + CH₃CN).

Step B. 1-Amino-4,6-difluoroindane-1-carboxylic acid hydrochloride

A mixture of 4',6'-difluoro-2',3'-dihydro-2*H*,5*H*-spiro[imidazolidine-4,1'-indene]-2,5-dione from Step A (16.7 g, 70.1 mmol) and conc. HCl (90 mL) in a high pressure reactor was heated at 180 °C for 5 h. The mixture was cooled to 0 °C, vented carefully, and concentrated to dryness *in vacuo* to afford the title compound. MS: $m/z = 214$ (M + 1).

Step C. Methyl 1-amino-4,6-difluoroindane-1-carboxylate hydrochloride

A solution of 1-amino-4,6-difluoroindane-1-carboxylic acid hydrochloride (2.00 g, 15.5 mmol) in MeOH (100 mL) was saturated with HCl (g). The resulting mixture was heated at reflux for 20 h and concentrated *in vacuo* to provide the title compound. MS: $m/z = 228$ (M + 1).

Step D. Methyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4,6-difluoroindane-1-carboxylate

A solution of methyl 1-amino-4,6-difluoroindane-1-carboxylate hydrochloride from Step C (3.82 g, 14.5 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (5.62 g, 43.5 mmol), and di-*tert*-butyl dicarbonate (15.8 g, 72.5 mmol) in acetonitrile (40 mL) was stirred at 60 °C for 3 h, then cooled and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 40:60, to give the title compound. MS: $m/z = 228$ (M – CO₂C₄H₇).

Step E. *tert*-Butyl [4,6-difluoro-1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]carbamate

To a stirred solution of methyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4,6-difluoroindane-1-carboxylate from Step D (2.80 g, 8.55 mmol) in THF (30 mL) at -78 °C was added LiAlH₄ (18.0 mL of a 1 M solution in THF, 18.0 mmol), dropwise, over 30 min. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h, then quenched with H₂O (1 mL), then 1 N aqueous NaOH (2 mL), then H₂O (2 mL), then EtOAc (2 mL). The reaction mixture was warmed to ambient temperature, saturated aqueous NaHCO₃ (150 mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc (200 mL). The organic extract was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 50:50, to give the title compound. MS: $m/z = 244$ (M – C₄H₇).

Step F. *tert*-Butyl (4,6-difluoro-1-formyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)carbamate

To a stirred solution of oxalyl chloride (0.91 mL, 10.4 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at -78 °C was added DMSO (1.48 mL, 20.9 mmol), dropwise, over 5 min. The reaction mixture was stirred for 30 min, during which time it warmed to -60 °C, then a solution of *tert*-butyl [4,6-difluoro-1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]carbamate from Step E (2.08 g, 6.95 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL) was added, dropwise, over 30 min. During the addition, the reaction temperature rose to -45 °C and it was stirred at this temperature for an additional 15 min. To the resulting mixture was added *N,N*-diisopropylethylamine (7.28 mL, 41.7 mmol), dropwise, over 2 min. The mixture was allowed to warm to 0 °C, stirred for 15 min then poured into ice (60 mL) and 1 N aqueous HCl (30 mL). The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 100 mL). The combined organic extracts were washed with H₂O (30 mL), then brine (50 mL), then dried

over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: m/z = 224 (M – OC₄H₉).

Step G. Methyl 1-[(1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)methyl]amino]cyclopentanecarboxylate

5 A mixture of *tert*-butyl (4,6-difluoro-1-formyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)carbamate from Step F (890 mg, 2.99 mmol), methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate (4.25 g, 29.7 mmol, described in Intermediate 25), and AcOH (2.10 mL, 36.7 mmol) in MeOH (32 mL) was stirred at ambient temperature for 20 min. NaCNBH₃ (405 mg, 6.44 mmol) was added
10 and the pH of the mixture was checked and adjusted to pH ~ 5 as necessary by addition of AcOH. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 23 h, then quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (80 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). The organic extract was washed with H₂O (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with hexane:EtOAc – 100:0 to
15 30:70, to give the title compound. MS: m/z = 425 (M + 1).

Step H. Methyl 1-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)methyl]amino}cyclopentanecarboxylate hydrochloride

A solution of methyl 1-[(1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)methyl]amino}cyclopentanecarboxylate from Step G (753 mg, 1.77
20 mmol) in EtOAc (40 mL) at 0 °C was saturated with HCl (g). The reaction mixture was aged at 0 °C for 45 min then concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: m/z = 325 (M + 1).

Step I. 4",6"-Difluoro-2",3"-dihydro-3'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1"-inden]-3'-one

25 A solution of methyl 1-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)methyl]amino}cyclopentanecarboxylate hydrochloride from Step H (741 mg, 2.05 mmol), and AcOH (5.0 mL, 6.28 mmol) in xylenes (50 mL) was heated at 150 °C for 24 h, allowed to cool, and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was partitioned between saturated aqueous NaHCO₃ (80 mL) and EtOAc (100 mL). The organic extract was washed with
30 H₂O (60 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound. MS: m/z = 293 (M + 1).

Step J. *tert*-Butyl (5"*R*)-4",6"-difluoro-3'-oxo-2",3"-dihydro-1'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1"-indene]-1'-carboxylate

35 A solution of 4",6"-difluoro-2",3"-dihydro-3'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1"-inden]-3'-one from Step I (453 mg, 1.55 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.135 mL, 0.78 mmol), and di-*tert*-butyl dicarbonate (3.45 g, 15.8 mmol) in acetonitrile (6 mL)

ga

was stirred at 50 °C for 18 h. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL) and EtOAc (60 mL). The organic extract was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 50:50, to give the racemic product. The enantiomers were separated by HPLC, using a ChiralPak AD column and eluting with hexane:EtOH:Et₂NH – 40:60:0.1. The first major peak to elute was *tert*-butyl (5''*R*)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihydro-1'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1''-indene]-1'-carboxylate, the title compound, and the second major peak to elute was *tert*-butyl (5''*S*)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihydro-1'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1''-indene]-1'-carboxylate. MS: *m/z* = 337 (M – C₄H₇).

Step K. *tert*-Butyl (5''*R*)-4'-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihydro-1'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1''-indene]-1'-carboxylate

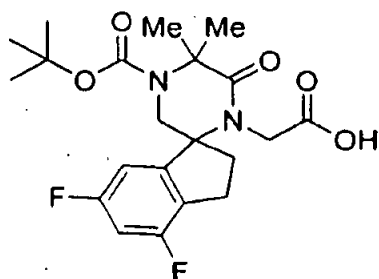
To a stirred solution of *tert*-butyl (5''*R*)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihydro-1'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1''-indene]-1'-carboxylate from Step J (217 mg, 0.553 mmol) in THF (4 mL) at ambient temperature was added NaH (44 mg of a 60% dispersion in oil, 1.11 mmol). After 15 min, ethyl bromoacetate (185 mg, 1.11 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirring was continued for 3 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 50:50, to give the title compound. MS: *m/z* = 479 (M + 1).

Step L. [(5''*R*)-1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihydro-4'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1''-inden]-4'-yl]acetic acid

To a solution of *tert*-butyl (5''*R*)-4'-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihydro-1'*H*-dispiro[cyclopentane-1,2'-piperazine-5',1''-indene]-1'-carboxylate from Step K (258 mg, 0.539 mmol) in THF (3 mL) was added 1 N aqueous LiOH (0.65 mL, 0.65 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 20 h. To the reaction mixture was added THF (3 mL), EtOH (0.2 mL), and 1 N aqueous LiOH (0.20 mL, 0.20 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 16 h. The mixture was acidified by addition of 1 N aqueous HCl (0.9 mL, 0.9 mmol) and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 451 (M + 1).

INTERMEDIATE 35

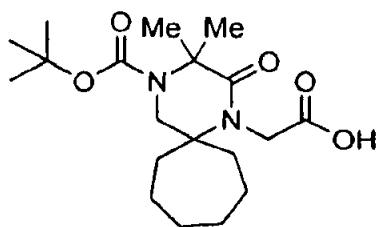
90



(±)-[4'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4,6-difluoro-5',5'-dimethyl-6'-oxo-2,3-dihydro-1'*H*-spiro[indene-1,2'-piperazin]-1'-yl]acetic acid

- Essentially following the procedures described in Intermediate 34, but using methyl α -aminoisobutyrate in place of methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate, the title compound was obtained. MS: $m/z = 425$ ($M + 1$).

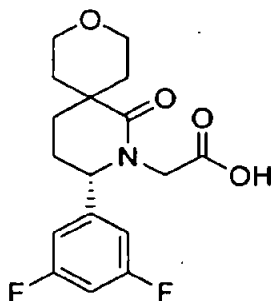
INTERMEDIATE 36



- 10 [4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,3-dimethyl-2-oxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodec-1-yl]acetic acid

- Essentially following the procedures described in Intermediate 34, but using methyl α -aminoisobutyrate in place of methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate, and using methyl 1-aminocycloheptanecarboxylate hydrochloride in place of methyl 1-amino-4,6-difluoroindane-1-carboxylate hydrochloride, the title compound was obtained. MS: $m/z = 369$ ($M + 1$).

INTERMEDIATE 37

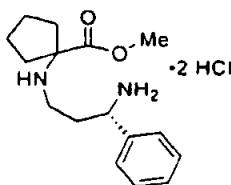


[(3S)-3-(3,5-Difluorophenyl)-1-oxo-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undec-2-yl]acetic acid

Essentially following the procedures described in Intermediate 26, but using 2-iodoethyl ether in place of iodoethane, the title compound was obtained. MS: $m/z = 340$ ($M + 1$).

5

INTERMEDIATE 38



10 Methyl 1-[[[(3S)-3-amino-3-phenylpropyl]amino]cyclopentanecarboxylate bis-hydrochloride

Step A. Ethyl (3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropanoate

To a solution of (*S*)-3-amino-3-phenylpropanoic acid ethyl ester hydrochloride (2.50 g, 10.9 mmol) and Boc-anhydride (2.38 g, 10.9 mmol) in CH_2Cl_2 (16.3 mL) was slowly added triethylamine (3.03 mL, 21.8 mmol). After 4.5 hours, the reaction mixture was applied to the top of a silica gel column, and following elution with a gradient of EtOAc:hexanes – 5:95 to 40:60 the title compound was obtained. MS: $m/z = 294$ ($M + 1$).

20 Step B. *tert*-Butyl [(1S)-3-oxo-1-phenylpropyl]carbamate

To a dry, cooled (-78°C) solution of ethyl (3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropanoate from Step A (1.00 g, 3.41 mmol) was added a solution of DiBAL-H (6.82 mL, 6.82 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) slowly over 30 min. After an additional 30 min of stirring at -78°C , the reaction was quenched by the rapid addition of saturated aqueous Rochelle's salt (32 mL). The cooling bath was then removed and the reaction was allowed to rapidly stir until a noticeable decrease in the amount of emulsion was observed. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×30 mL). Combined organics were dried over

sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. This oil was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of EtOAc:hexanes 5:95 to 40:60, to give the title compound. MS: m/z = 150 ($M - CO_2C_4H_7$).

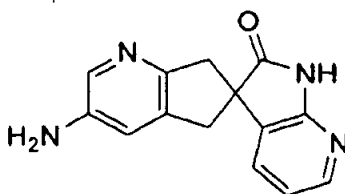
5 Step C. Methyl 1-(((3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropyl)amino)cyclopentanecarboxylate

To a solution of *tert*-butyl [(1*S*)-3-oxo-1-phenylpropyl]carbamate from Step B (0.820 g, 3.29 mmol) and methyl 1-aminocyclopentanecarboxylate hydrochloride (0.591 g, 3.29 mmol) in chloroform (33 mL) was added Hunig's base (0.574 mL, 3.29 mmol). After stirring at ambient temperature for 20 min, NaHB(OAc)₃ (1.74 g, 8.22 mmol) was added as a solid. Upon completion of the reaction, saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL) was added and the mixture was allowed to stir for at least 2 h. Water (5 mL) and additional saturated NaHCO₃ (3 mL) was then added to form two layers. The aqueous layer was extracted once with chloroform (50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. This oil was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of MeOH:DCM 1:99 to 6:94, to give the title compound. MS: m/z = 377 ($M + 1$).

15 Step D. Methyl 1-(((3*S*)-3-amino-3-phenylpropyl)amino)cyclopentanecarboxylate bis-hydrochloride

20 To a cooled (0 °C) solution of methyl 1-(((3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropyl)amino)cyclopentanecarboxylate from Step C (0.920 g, 2.44 mmol) in MeOH (49 mL) was added excess anhydrous hydrogen chloride gas. After 30 min the solution was purged with dry nitrogen for about 40 min. The solvent was then removed *in vacuo* to provide a solid/oil mix. Additional MeOH (50 mL) was then added and subsequently removed *in vacuo* to provide the title compound. MS: m/z = 277 ($M + 1$).

INTERMEDIATE 41



30 3-Amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1*H*)-one, isomer

A

93

Step A. ($\pm$)-1'-{[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-3H-spiro[cyclopentane-1,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-2',3(1'H)-dione

To a solution of 1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one (2.50 g, 9.46 mmol, described in Intermediate 7) and cesium carbonate (6.78 g, 20.8 mmol) in DMF (45 mL) was added dropwise a solution of 1,4-dibromobutan-2-one [Meijere *et al.* (2001) *Eur. J. Org. Chem.* **20**, 3789-3795] (1.59 g, 12.3 mmol) in DMF (45 mL). After 68 h, the mixture was partitioned between Et₂O (200 mL) and H₂O (200 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with Et₂O (2 $\times$ 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 75:25, to give the title compound. MS: m/z = 333 (M + 1).

Step B. ($\pm$)-3-Nitro-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one

A mixture of ($\pm$)-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-3H-spiro[cyclopentane-1,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-2',3(1'H)-dione from Step A (230 mg, 0.692 mmol) and 1-methyl-3,5-dinitropyridin-2(1H)-one [Tohda *et al.* (1990) *Bull. Chem. Soc. Japan* **63**, 2820-2827] (173 mg, 0.869 mmol) in 2 M ammonia in MeOH (3.5 mL) was heated to reflux for 18 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 50:50, to give the title compound. MS: m/z = 413 (M + 1).

Step C. ($\pm$)-3-Amino-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one

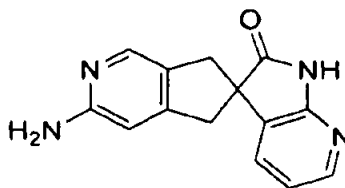
A mixture of 10% Pd/C (20 mg) and ($\pm$)-3-nitro-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one from Step B (117 mg, 0.284 mmol) was stirred vigorously in MeOH (5 mL) under an atmosphere of hydrogen (*ca.* 1 atm). After 4.5 h, the mixture was filtered through a pad of Celite, washing extensively with MeOH, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: m/z = 383 (M + 1).

Step D. 3-Amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one, isomer A

A solution of ($\pm$)-3-amino-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one from Step C (117 mg, 0.306 mmol) in MeOH (5 mL) was saturated with HCl (g). The mixture was stirred for 30 min and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (3 mL) and treated with

ethylenediamine (0.020 mL, 0.306 mmol) and 10 N sodium hydroxide to adjust the mixture to pH 10. After 1 h, the reaction mixture was purified directly by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. Lyophilization provided the racemic title compound as the TFA salt. The enantiomers were resolved by HPLC, utilizing a ChiralPak AD column and eluting with EtOH. The first major peak to elute was 3-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'-(1'*H*)-one, isomer A, the title compound, and the second major peak to elute was 3-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'-(1'*H*)-one, isomer B. MS: *m/z* = 253 (*M* + 1).

INTERMEDIATE 42



3-Amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[*c*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'-(1'*H*)-one, isomer A

Step A. 4,5-Bis(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonitrile

To a solution of dimethyl 6-cyanopyridine-3,4-dicarboxylate [Hashimoto *et al.* (1997) *Heterocycles* **46**, 581] (2.00 g, 9.08 mmol) in EtOH (50 mL) was added lithium borohydride (4.54 mL of a 2 M solution in THF, 9.08 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 h, and then cooled to 0 °C. Saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added slowly and the quenched mixture was extracted with EtOAc (9 × 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:MeOH – 100:0 to 85:15, to give the title compound. MS: *m/z* = 165 (*M* + 1).

Step B. 4,5-Bis(bromomethyl)pyridine-2-carbonitrile

To a solution of 4,5-bis(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonitrile from Step A (750 mg, 4.57 mmol) in THF (15 mL) was added phosphorus tribromide (1.61 g, 5.94 mmol) in THF (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h, and then cooled to 0 °C. Saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added slowly and the quenched mixture was extracted with CHCl₃ (2 × 30 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel

93

chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 25:75, to give the title compound. MS: $m/z = 291$ ($M + 1$).

5 Step C. ($\pm$)-2'-Oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carbonitrile

To a solution of 4,5-bis(bromomethyl)pyridine-2-carbonitrile from Step B (2.56 g, 8.83 mmol) and 1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one [Marfat & Carta (1987) *Tetrahedron Lett.* **28**, 4027] (1.18 g, 8.83 mmol) in THF (120 mL) and H₂O (60 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (1.11 g, 26.5 mmol). After 20 min, the reaction mixture was
10 poured onto water (100 mL) and extracted with EtOAc (3 $\times$ 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH – 100:0:0 to 95:5:1, to give the title compound. MS: $m/z = 263$ ($M + 1$).

15 Step D. ($\pm$)-Sodium 2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carboxylate

To a solution of ($\pm$)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carbonitrile from Step C (1.53 g, 5.83 mmol) in EtOH (20 mL) was added 5 M aqueous NaOH (3.50 mL). The mixture was heated at reflux for 72 h, with additional
20 5 M aqueous NaOH (2.00 mL) added at 6 h. The reaction mixture was allowed to cool and was concentrated to dryness *in vacuo* to afford the title compound in sufficient purity for use in subsequent steps. MS: $m/z = 282$ ($M + 1$).

25 Step E. ($\pm$)-tert-Butyl (2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-yl)carbamate

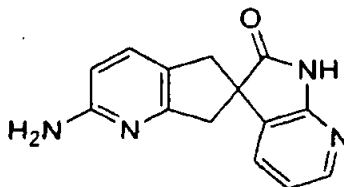
To a suspension of ($\pm$)-sodium 2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carboxylate from Step D (1.64 g, 5.83 mmol) and triethylamine (1.62 mL, 11.7 mmol) in *tert*-butanol (50 mL) was added diphenylphosphoryl azide (1.89 mL, 8.75 mmol) and the mixture was heated at reflux for 72 h.
30 Additional diphenylphosphoryl azide (1.89 mL, 8.75 mmol) was added after 24 h and 56 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and then partitioned between CH₂Cl₂ (75 mL) and saturated NaHCO₃ (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂ (2 $\times$ 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel
35 chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH – 100:0:0 to 95:5:1, to give the title compound. MS: $m/z = 353$ ($M + 1$).

96

Step F. 3-Amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one, isomer A

A solution of ($\pm$)-*tert*-butyl (2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-yl)carbamate from Step E (1.39 g, 3.94 mmol) was stirred in CH_2Cl_2 (10 mL) and TFA (3 mL) for 18 h and then concentrated *in vacuo* to provide the racemic title compound as the TFA salt. The enantiomers were resolved by HPLC, utilizing a ChiralPak AD column and eluting with MeOH. The first major peak to elute was 3-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one, isomer A, the title compound, and the second major peak to elute was 3-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one, isomer B. MS: $m/z = 253$ ($M + 1$).

INTERMEDIATE 43



($\pm$)-2-Amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one

Step A. Dimethyl 6-cyanopyridine-2,3-dicarboxylate

To a solution of dimethyl pyridine-2,3-dicarboxylate 1-oxide [Niiyami *et al.* (2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12, 3041] (15.3 g, 72.5 mmol) and trimethylsilyl cyanide (15.7 mL, 117 mmol) in DME (161 mL) was added dimethylcarbamoyl chloride (10.5 mL, 114 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 72 h, and then cooled to 0 °C. Saturated aqueous NaHCO_3 (800 mL) was added slowly and the quenched mixture was extracted with EtOAc (2 $\times$ 1 L). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 50:50, to give the title compound. MS: $m/z = 221$ ($M + 1$).

Step B. 5,6-Bis(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonitrile

To a solution of dimethyl 6-cyanopyridine-2,3-dicarboxylate from Step A (13.0 g, 59.0 mmol) in EtOH (295 mL) was added lithium borohydride (29.5 mL of a 2 M solution in THF, 59.0 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 h, and then cooled to 0 °C. Saturated aqueous NaHCO_3 (200 mL) was added slowly and the

97

quenched mixture was extracted with EtOAc (9×100 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH_2Cl_2 :MeOH – 100:0 to 85:15, to give the title compound. MS: $m/z = 165$ ($M + 1$).

5

Step C. 5,6-Bis(bromomethyl)pyridine-2-carbonitrile

To a solution of 5,6-bis(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonitrile from Step B (2.50 g, 15.2 mmol) in THF (76 mL) was added phosphorus tribromide (5.36 g, 19.8 mmol) in THF (20 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h, and then
10 cooled to 0°C . Saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) was added slowly and the quenched mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2×200 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 30:70, to give the title compound. MS: $m/z = 291$ ($M + 1$).

15

Step D. ($\pm$)-2'-Oxo-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-2-carbonitrile

To a solution of 5,6-bis(bromomethyl)pyridine-2-carbonitrile from Step C (1.80 g, 6.21 mmol) and 1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one (1.64 g, 6.21 mmol, described in Intermediate 7) in DMF (207 mL) was added cesium
20 carbonate (6.07 g, 18.6 mmol), portionwise, over 5 min. After 18 h, the mixture was partitioned between CH_2Cl_2 (100 mL), saturated aqueous NaHCO_3 (100 mL) and brine (200 mL). The organic layer was removed and the aqueous layer was extracted further with CH_2Cl_2 (2×100 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in*
25 *vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 10:90, to give the title compound. MS: $m/z = 393$ ($M + 1$).

Step E. ($\pm$)-2'-Oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-2-carboxylic acid

To a solution of ($\pm$)-2'-oxo-1'-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-2-carbonitrile from Step D (690 mg, 1.76 mmol) in THF (5 mL) was added 3 N aqueous HCl (36 mL). The mixture was heated at reflux for 18 h, allowed to cool and concentrated to dryness *in vacuo*. The reaction
30 mixture was dissolved in water (12 mL) and purified directly by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H_2O : CH_3CN : $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ – 95:5:0.1 to 5:95:0.1. Lyophilization of the product-containing fractions provided the title compound. MS: $m/z = 282$ ($M + 1$).

35

98

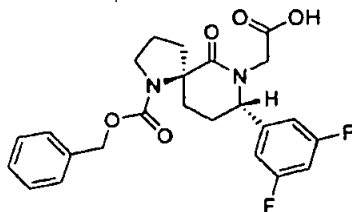
Step F. (±)-tert-Butyl (2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2-yl)carbamate

To a suspension of (±)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine]-2-carboxylic acid from Step E (224 mg, 0.796 mmol) and triethylamine (0.333 mL, 2.39 mmol) in *tert*-butanol (5 mL) was added diphenylphosphoryl azide (0.258 mL, 1.20 mmol) and the mixture was heated at reflux for 1 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and then partitioned between CH₂Cl₂ (20 mL) and saturated NaHCO₃ (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH – 100:0:0 to 95:5:1, to give the title compound. MS: *m/z* = 353 (M + 1).

Step G. (±)-2-Amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'(1'*H*)-one

A solution of (±)-*tert*-butyl (2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2-yl)carbamate from Step F (147 mg, 0.417 mmol) was stirred in CH₂Cl₂ (6 mL) and TFA (1 mL) for 3 h and then concentrated *in vacuo* to provide the title compound as the TFA salt. MS: *m/z* = 253 (M + 1).

INTERMEDIATE 44



[(5*R*,8*S*)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-8-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-1,7-diazaspiro[4.5]dec-7-yl]acetic acid

Step A. 1-Benzyl 2-methyl (2*R*)-2-(3-oxopropyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate

To a solution of DMSO (5.11 mL, 72.1 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) at -78 °C was added a solution of oxalyl chloride (3.15 mL, 36.0 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) dropwise. After 10 min of additional stirring, a solution of 1-benzyl 2-methyl (2*R*)-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate [Cox and Lectka (1998) *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 10660-10668] (7.72 g, 24.0 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at -78 °C was added dropwise. After stirring for an additional 1 h,

99

triethylamine (16.7 mL, 120 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C and 2.5 h at ambient temperature. Water (100 mL) was added slowly and the quenched mixture was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic extracts were washed with 10% HCl (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 90:10 to 0:100, to give the title compound. MS: *m/z* = 320 (*M* + 1).

Step B. 1-Benzyl 2-methyl (2*R*)-2-((3*E*)-3-((*S*)-tert-butylsulfinyl)imino)propyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate

To a mixture of 1-benzyl 2-methyl (2*R*)-2-(3-oxopropyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate from Step A (1.69 g, 5.29 mmol) and anhydrous CuSO₄ (2.36 g, 10.6 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added (*S*)-2-methylpropane-2-sulfinamide (0.641 g, 5.29 mmol). This mixture was stirred for 25 h before being filtered through a pad of celite. Additional CH₂Cl₂ was used to wash the celite. The combined organics were concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 95:5 to 0:100, to give the title compound. MS: *m/z* = 423 (*M* + 1).

Step C. 1-Benzyl 2-methyl (2*R*)-2-((3*S*)-3-((*S*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate

To a stirred solution of 1-benzyl 2-methyl (2*R*)-2-((3*E*)-3-((*S*)-tert-butylsulfinyl)imino)propyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate from Step B (1.56 g, 3.70 mmol) in toluene (30 mL) at -78 °C was added 3,5-difluorophenylmagnesium bromide (14.8 mL of a 0.5 M solution in THF, 7.41 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, 3.5 h at -10 °C, and then at ambient temperature for 1.5 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 95:5 to 0:100, to give the title compound. MS: *m/z* = 537 (*M* + 1).

Step D. Benzyl (5*R*,8*S*)-8-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-1,7-diazaspiro[4.5]decane-1-carboxylate

HCl (g) was bubbled through a solution of 1-benzyl 2-methyl (2*R*)-2-((3*S*)-3-((*S*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate from Step C (1.02 g, 1.90 mmol) in MeOH (25 mL) at 0 °C for 1 min. After stirring for 1 h, the reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. To the crude product suspended in toluene (25 mL) was added triethylamine (2.12 mL, 15.2 mmol), and the reaction mixture was heated to reflux for 66 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product

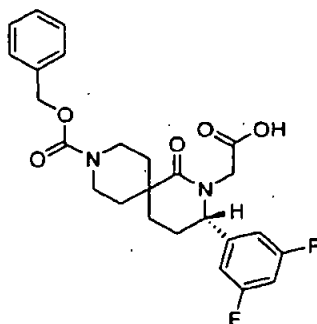
100

was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH – 100:0:0 to 95:5:1, to give the title compound. MS: m/z = 401 ($M + 1$).

5 Step E. [(5*R*,8*S*)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-8-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-1,7-diazaspiro[4.5]dec-7-yl]acetic acid

To a stirred solution of benzyl (5*R*,8*S*)-8-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-1,7-diazaspiro[4.5]decane-1-carboxylate from Step D (541 mg, 1.35 mmol) in THF (3 mL) at ambient temperature was added NaH (81 mg of a 60% dispersion in oil, 2.03 mmol). After 30 min, ethyl bromoacetate (0.196 mL, 1.76 mmol) was added and the mixture was stirred for 30
10 min. Sodium hydroxide (8.11 mL of a 1 M solution, 8.11 mmol) was added and the mixture stirred for 16 h. The reaction mixture was poured onto 1 M HCl (20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H_2O : CH_3CN : $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ – 90:10:0.1 to 5:95:0.1 to give the
15 title compound. MS: m/z = 459 ($M + 1$).

INTERMEDIATE 45



20 [(3*S*)-9-[(Benzyloxy)carbonyl]-3-(3,5-difluorophenyl)-1-oxo-2,9-diazaspiro[5.5]undec-2-yl]acetic acid

Step A. Methyl 4-allylpiperidine-4-carboxylate

HCl (g) was bubbled through a solution of 4-allyl-1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid [Jiang *et al.* (2004) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**,
25 3675-3678] (6.50 g, 24.1 mmol,) in MeOH (200 mL). The solution was heated at reflux for 16 h and then concentrated *in vacuo* to give the title compound as the hydrochloride salt. MS: m/z = 184 ($M + 1$).

Step B. 1-Benzyl 4-methyl 4-allylpiperidine-1,4-dicarboxylate

101

A mixture of methyl 4-allylpiperidine-4-carboxylate from Step A (5.30 g, 24.2 mmol), *N*-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide (7.25 g, 29.1 mmol), and *N,N*-diisopropylethylamine (12.7 mL, 72.7 mmol) in CH₃CN (61 mL) was stirred for 16 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc (100 mL) and saturated NaHCO₃ (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The combined organic extracts were concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexane:EtOAc – 100:0 to 40:60, to give the title compound. MS: *m/z* = 318 (M + 1).

10 Step C. 1-Benzyl 4-methyl 4-(2-oxoethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate

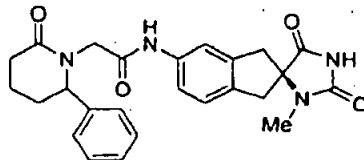
To a solution of 1-benzyl 4-methyl 4-allylpiperidine-1,4-dicarboxylate from Step B (4.45 g, 14.0 mmol) in THF (70 mL) at 0 °C was added borane-methyl sulfide complex (28.0 mL of a 2M solution in THF, 56.1 mmol). The reaction mixture was slowly warmed to ambient temperature and stirred for 16 h, then quenched with water and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (140 mL) and added drop wise to a solution of PCC (6.65 g, 30.8 mmol) and 4Å molecular sieves (6.65 g) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 16 h, then diluted with ether (200 mL) and filtered through a pad of celite. Additional ether was used to wash the celite. The combined organics were concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:MeOH – 100:0 to 95:5, to give the title compound. MS: *m/z* = 356 (M + Na).

[(3*S*)-9-[(Benzyloxy)carbonyl]-3-(3,5-difluorophenyl)-1-oxo-2,9-diazaspiro[5.5]undec-2-yl]acetic acid

25 Essentially following the procedures described for Intermediate 44, but using 1-benzyl 4-methyl 4-(2-oxoethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate in place of 1-benzyl 2-methyl (2*R*)-2-(3-oxopropyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate, the title compound was prepared. MS: *m/z* = 473 (M + 1).

30

EXAMPLE 1



N-[[(4*S*)-3-Methyl-2,5-dioxo-1',3'-dihydrospiro[imidazolidine-4,2'-inden]-5'-yl]-2-((6±)-2-oxo-6-phenylpiperidin-1-yl)acetamide

102

Step A. (±)-(2-Oxo-6-phenylpiperidin-1-yl)acetic acid

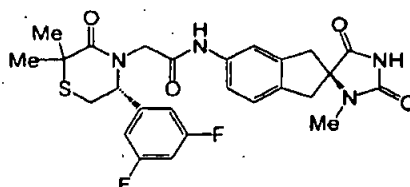
To a stirred solution of (±)-6-phenylpiperidin-2-one (155 mg, 0.885 mmol) in THF (10 mL), cooled to 0 °C, was added NaH (30.0 mg, 1.24 mmol). The ice bath was removed and the reaction was allowed to warm to ambient temperature. After 1 h at ambient temperature, the reaction was cooled to 0 °C prior to the introduction of methyl bromoacetate (149 mg, 0.973 mmol). After 40 minutes, the ice bath was removed and the reaction was stirred under nitrogen for 12 h. Additional quantities of NaH and methyl bromoacetate were then added in parts to nearly consume the lactam, as judged by LCMS analysis. After sufficient lactam was consumed, 1 M aqueous sodium hydroxide was added (1 mL, 1 mmol). After a majority of the methyl ester was saponified (~3 h), the reaction was quenched with 1 M hydrochloric acid (5 mL), and EtOAc (50 mL). The organics were washed with saturated brine (twice), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*, to yield a residue which was used without further purification. MS: $m/z = 234$ (M + 1).

Step B. N-[(4S)-3-Methyl-2,5-dioxo-1',3'-dihydrospiro[imidazolidine-4,2'-inden]-5'-yl]-2-((6±)-2-oxo-6-phenylpiperidin-1-yl)acetamide

To a solution of (±)-(2-oxo-6-phenylpiperidin-1-yl)acetic acid from Step A (100. mg, 0.429 mmol), HOAt (29.0 mg, 0.214 mmol) and (4S)-5'-amino-3-methyl-1',3'-dihydro-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,2'-indene]-2,5-dione (109 mg, 0.472 mmol, prepared according to Bell, I. M., *et al.*, PCT Int. Appl., WO 2004082605 A2) in DMF (5.0 mL) was added EDCI (115 mg, 0.600 mmol). This solution was stirred at ambient temperature for 15 h. The reaction was then quenched by the addition of 1 M HCl (10 mL) and EtOAc (50 mL). The organics were further washed with an additional aliquot of 1M HCl (10 mL), then saturated brine (20 mL x2), followed by drying over sodium sulfate. The organics were then filtered, concentrated *in vacuo*, and applied to a silica gel column for purification, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:MeOH – 99.5:0.5 to 95:5. Clean product-containing fractions were pooled and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: $m/z = 447$ (M + 1). HRMS: $m/z = 447.2013$; calculated $m/z = 447.2027$ for C₂₅H₂₇N₄O₄.

EXAMPLE 2

103

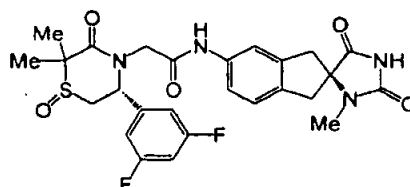


2-[(5R)-5-(3,5-Difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxo-4-thiomorpholinyl]-N-[(4S)-3-methyl-2,5-dioxo-1',3'-dihydrospiro[imidazolidine-4,2'-inden]-5'-yl]acetamide

- Starting from (5R)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylthiomorpholin-3-one
 5 (Intermediate 2), the compound in Example 2 was prepared following analogous procedures for the preparation of Example 1, to provide the title compound. MS: $m/z = 551$ (M + Na). HRMS: $m/z = 529.1734$; calculated $m/z = 529.1716$ for $C_{26}H_{26}F_2N_4O_4S$.

10

EXAMPLE 3

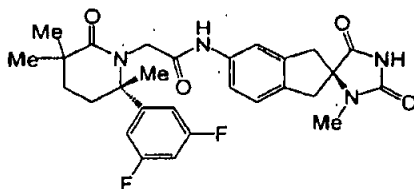


2-[(5R)-5-(3,5-Difluorophenyl)-2,2-dimethyl-1-oxido-3-oxo-4-thiomorpholinyl]-N-[(4S)-3-methyl-2,5-dioxo-1',3'-dihydrospiro[imidazolidine-4,2'-inden]-5'-yl]acetamide

- 15 Step A. (5R)-5-(3,5-Difluorophenyl)-2,2-dimethylthiomorpholin-3-one

- To a solution of 2-[(5R)-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxo-4-thiomorpholinyl]-N-[(4S)-3-methyl-2,5-dioxo-1',3'-dihydrospiro[imidazolidine-4,2'-inden]-5'-yl]acetamide (Example 2) in 1.5 mL chloroform at 0 °C, was added 3-chloroperoxybenzoic acid (21 mg with a purity of 77%, 0.121 mmol). An LCMS of the reaction mixture after two hours
 20 showed that all starting material was consumed. Calcium hydroxide (14 mg, 0.185 mmol) was added to the reaction and stirred for forty minutes. The mixture was then vacuum filtered through filter paper and the solid was washed with chloroform (3x 10 mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of MeOH:CH₂Cl₂ – 1:99 to 5:95, to give the title compound. MS: $m/z = 545$ (M
 25 + H). HRMS: $m/z = 545.1653$; calculated $m/z = 545.1665$ for $C_{26}H_{26}F_2N_4O_5S$.

EXAMPLE 4



2-[(2S)-2-(3,5-Difluorophenyl)-2,5,5-trimethyl-6-oxo-1-piperidinyl]-N-[(4S)-3-methyl-2,5-dioxo-1',3'-dihydrospiro[imidazolidine-4,2'-inden]-5'-yl]acetamide

5 Step A. Methyl (5E)-5-[(*tert*-butylsulfinyl)imino]-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpentanoate

To a solution of methyl 5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanoate from Intermediate 1, Step D (500 mg of 85% purity, 1.85 mmol) and (*S*)-2-methylpropane-2-sulfinamide (336 mg, 2.78 mmol) in THF (9.5 mL), was added titanium tetraethoxide (904 mg, 3.70 mmol). The reaction vessel was quickly sealed and placed into a 60 °C bath for 2 hours.

10 After cooling to ambient temperature the reaction mixture was then diluted with saturated brine (9.5 mL) while experiencing rapid stirring. The resultant slurry was filtered through celite, washing with EtOAc, as needed. The combined organics were then washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. This oil was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of MeOH:CH₂Cl₂ – 0.5:99.5 to 3:97, to give
15 the title compound. MS: *m/z* = 374 (M + 1).

Step B. Methyl (5S)-5-[(*tert*-butylsulfinyl)amino]-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylhexanoate

To a solution of methyl (5E)-5-[(*tert*-butylsulfinyl)imino]-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpentanoate (342 mg, 0.920 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) at 0°C, was added dropwise
20 over five minutes methyl magnesium bromide as a 3M solution in diethyl ether (0.61 mL, 1.83 mmol). After 15 minutes the reaction was determined to be complete by LCMS analysis. The reaction was quenched by the dropwise addition of 1M HCl (5 mL), followed by 5 mL of water. The aqueous layer was extracted once with CH₂Cl₂ (10 mL) and the organics were combined and washed once with brine (15 mL). The organics were dried over sodium sulfate, filtered and
25 concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of EtOAc:Hexanes – 10:90 to 55:45, to give the title compound. MS: *m/z* = 390 (M + 1).

Step C. (6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3,6-trimethylpiperidin-2-one

30 To a solution of methyl (5S)-5-[(*tert*-butylsulfinyl)amino]-5-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylhexanoate (1.14 g, 2.93 mmol) in MeOH (60 mL), cooled to 0 °C, was added anhydrous HCl gas for 1 minute. The reaction was sealed and allowed to sit at 0°C for fifteen minutes at which point the reaction was complete by LCMS analysis. Nitrogen was bubbled

109

through the reaction for twenty minutes. The reaction was concentrated *in vacuo*. Additional MeOH (50 mL) was added and it was again concentrated *in vacuo*. This was repeated with another addition of MeOH and triethylamine (1.18 g, 11.7 mmol). To the resulting residue was added toluene (50 mL) and triethylamine (1.18 g, 11.7 mmol). A reflux condenser was attached and the mixture stirred at 110°C. After five days of stirring at reflux, the reaction was judged to be complete by LCMS. The mixture was cooled to ambient temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with diethyl ether (75 mL) and washed individually with 30 mL of each of the following aqueous solutions: 1M HCl (twice), water, saturated brine. The organic layer was then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of MeOH:CH₂Cl₂ – 1:99 to 5.5:94.5, to give the title compound. MS: m/z = 254 ($M + 1$).

Step D. Methyl [(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2,5,5-trimethyl-6-oxopiperidin-1-yl]acetate

To a solution of (6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3,6-trimethylpiperidin-2-one (540. mg, 2.13 mmol) in THF (20 mL), chilled to 0°C was added potassium hydride (approximately 86 mg, 2.13 mmol, as a 30% suspension in oil) under a constant stream of nitrogen. The reaction was allowed to stir for 30 minutes at which time methyl bromoacetate (391 mg, 2.56 mmol) was added at 0°C. An LCMS after one hour indicated that the reaction was incomplete, thus more potassium hydride was added (approximately 43 mg, 1.06 mmol, as a 30% suspension in oil) at 0°C. The reaction was sealed well and was stirred for an additional 16 hours, during which time the bath temperature warmed to ambient temperature. The reaction was judged to be 46% complete by LCMS analysis. The reaction was chilled to 0°C and saturated aqueous ammonium chloride (5 mL) was added to quench the potassium hydride. To the reaction was added 1M aqueous HCl (5 mL) and the reaction was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed once with brine and then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of EtOAc:Hexanes – 10:90 to 75:25, to give the title compound. MS: m/z = 326 ($M + 1$).

Step E. Potassium [(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2,5,5-trimethyl-6-oxopiperidin-1-yl]acetate

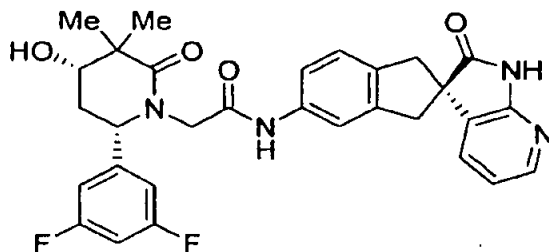
To a solution of methyl [(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2,5,5-trimethyl-6-oxopiperidin-1-yl]acetate from Step D (298 mg, 0.916 mmol) in THF (9 mL) at ambient temperature was added potassium trimethylsilanolate (147 mg, 1.14 mmol). The reaction was stirred for 24 hours and found to be incomplete by LCMS analysis. Additional quantities of potassium trimethylsilanolate were added as needed. The reaction was concentrated *in vacuo* to give a residue that required no further purification. MS: m/z = 312 ($M + 1$ for parent acid).

(10b)

Step F. 2-[(2S)-2-(3,5-Difluorophenyl)-2,5,5-trimethyl-6-oxo-1-piperidinyl]-N-[(4S)-3-methyl-2,5-dioxo-1',3'-dihydrospiro[imidazolidine-4,2'-inden]-5'-yl]acetamide

Starting from potassium [(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2,5,5-trimethyl-6-oxopiperidin-1-yl]acetate (182 mg, 0.522 mmol), Example 4 was prepared following the analogous procedure for the preparation of Example 1, Step B, to provide the title compound. MS: $m/z = 525$ ($M + 1$). HRMS: $m/z = 525.2326$; calculated $m/z = 525.2308$ for $C_{28}H_{30}F_2N_4O_4$.

EXAMPLE 6

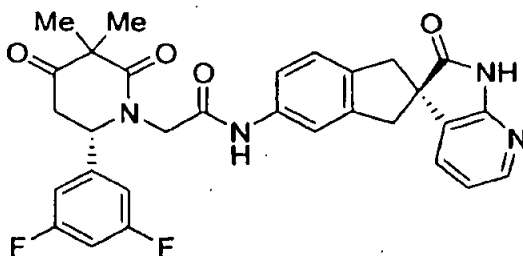


2-[(4S,6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl]acetamide

A mixture of [(4S,6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]acetic acid (130 mg, 0.415 mmol, described in Intermediate 21), (R)-5-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1H)-one (140 mg, 0.557 mmol, described in Intermediate 9), HOBT (82 mg, 0.535 mmol), and EDC (95 mg, 0.498 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at ambient temperature for 6 h. The reaction mixture was partitioned between H_2O (50 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (30 mL) and EtOAc (100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of $CH_2Cl_2:CH_3OH - 100:0$ to $90:10$, to give the title compound. MS: $m/z = 547$ ($M + 1$). HRMS: $m/z = 547.2169$; calculated $m/z = 547.2151$ for $C_{30}H_{29}F_2N_4O_4$.

EXAMPLE 7

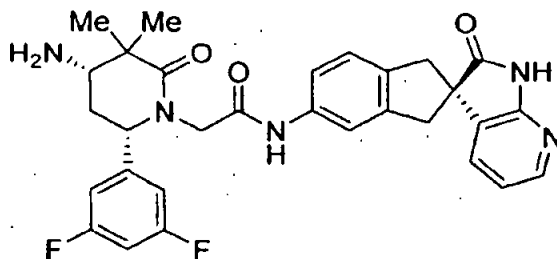
107



2-[(6S)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopiperidin-1-yl]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl]acetamide

A mixture of [(6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopiperidin-1-yl]acetic acid (156 mg, 0.501 mmol, described in Intermediate 22), (R)-5-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one (145 mg, 0.577 mmol, described in Intermediate 9), HOBT (95 mg, 0.620 mmol), and EDC (123 mg, 0.642 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at ambient temperature for 16 h. The reaction mixture was partitioned between H₂O (60 mL) and EtOAc (100 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:CH₃OH – 100:0 to 90:10, to give the title compound. MS: *m/z* = 545 (M + 1). HRMS: *m/z* = 545.2025; calculated *m/z* = 545.1995 for C₃₀H₂₇F₂N₄O₄.

EXAMPLE 8

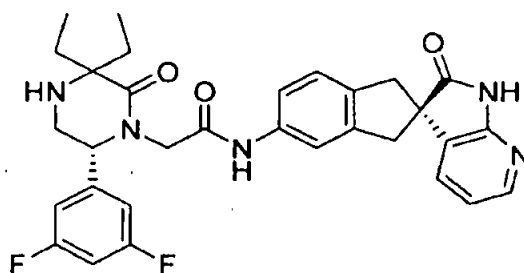


2-[(4S,6S)-4-Amino-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl]acetamide

A mixture of 2-[(6S)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopiperidin-1-yl]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl]acetamide (380 mg, 0.698 mmol, described in Example 7) and NH₄OAc (571 mg, 7.41 mmol) in CH₃OH (2 mL) was stirred at ambient temperature for 20 min. NaCNBH₃ (498 mg, 7.92 mmol) was added and stirring was continued at ambient temperature for 12 h. The reaction mixture was diluted with H₂O (40 mL) and aqueous NaHCO₃ (70 mL) and extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The

combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:CH₃OH – 100:0 to 80:20, to give 2-[(4*R*,6*S*)-4-amino-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl]acetamide, which eluted first, and 2-[(4*S*,6*S*)-4-amino-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperidin-1-yl]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl]acetamide, which eluted second, the title compound. MS: *m/z* = 546 (*M* + 1). HRMS: *m/z* = 546.2287; calculated *m/z* = 546.2311 for C₃₀H₃₀F₂N₅O₃.

10

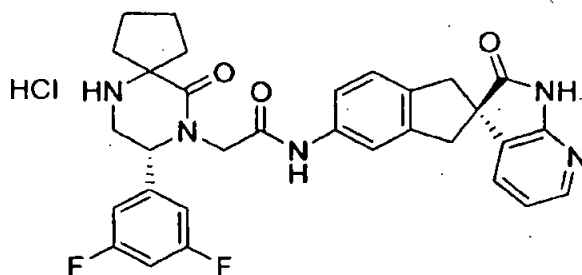
EXAMPLE 102-[(6*R*)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperazin-1-yl]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl]acetamide

A mixture of [(6*R*)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-diethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetic acid hydrochloride (43 mg, 0.119 mmol, described in Intermediate 29), (*R*)-5-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'(*1'H*)-one (30 mg, 0.119 mmol, described in Intermediate 9), HOBT (27 mg, 0.179 mmol), and EDC (34 mg, 0.179 mmol) in DMF (0.5 mL) was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was purified directly by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. The pure, product-containing fractions were combined, basified with saturated aqueous NaHCO₃, and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS: *m/z* = 560 (*M* + 1). HRMS: *m/z* = 560.2469; calculated *m/z* = 560.2468 for C₃₁H₃₂F₂N₅O₃.

25

EXAMPLE 12

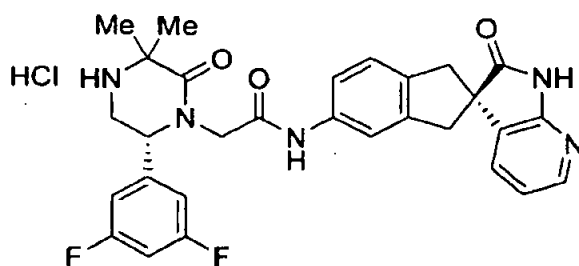
109



2-[(8R)-8-(3,5-Difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl]acetamide hydrochloride

A mixture of lithium [(8R)-6-(*tert*-butoxycarbonyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]acetate (30 mg, 0.070 mmol, described in Intermediate 32), (*R*)-5-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'(*1H*)-one (20 mg, 0.079 mmol, described in Intermediate 9), HOBT (14 mg, 0.092 mmol), and EDC (18 mg, 0.092 mmol) in DMF (0.5 mL) was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and washed successively with 10% citric acid (2 mL), H₂O (2 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL), and brine (2 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with CH₂Cl₂:EtOAc – 100:0 to 0:100, to give the Boc-protected product. The Boc-protected product was dissolved in EtOAc (3 mL), the solution was cooled to 0 °C, and HCl (g) was bubbled in for 1 min. The mixture was aged at 0 °C for 15 min and the title compound was isolated by filtration. MS: *m/z* = 558 (*M* + 1). HRMS: *m/z* = 558.2300; calculated *m/z* = 558.2311 for C₃₁H₃₀F₂N₅O₃.

EXAMPLE 13

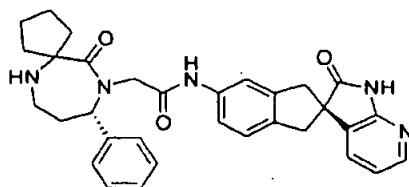


2-[(6R)-6-(3,5-Difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperazin-1-yl]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl]acetamide hydrochloride

To a mixture of lithium [(6R)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-3,3-dimethyl-2-oxopiperazin-1-yl]acetate (1.12 g, 2.77 mmol, described in Intermediate 13), (*R*)-5-

amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'(1'*H*)-one (835 mg, 3.32 mmol, described in Intermediate 9), and HATU (1.26 g, 3.32 mmol) in DMF (12 mL) was added *N*-methylmorpholine (0.61 mL, 5.54 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 90 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc (500 mL) and washed successively with 10% citric acid (100 mL), H₂O (100 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL), and brine (100 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with CH₂Cl₂:MeOH – 100:0 to 90:10, to give the Boc-protected product. The Boc-protected product was dissolved in EtOAc (75 mL), the solution was cooled to 0 °C, and HCl (g) was bubbled in for 2 min. After 15 min, additional HCl (g) was bubbled in for 1 min. The mixture was aged at 0 °C for 30 min and concentrated *in vacuo* to provide the title compound. MS: *m/z* = 532 (*M* + 1). HRMS: *m/z* = 532.2172; calculated *m/z* = 532.2155 for C₂₉H₂₈F₂N₅O₃.

EXAMPLE 15



2-[(9S)-11-Oxo-9-phenyl-6,10-diazaspiro[4.6]undec-10-yl]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl]acetamide

Step A. Methyl 1-((3S)-3-[(2-oxo-2-[[[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl]amino}ethyl]amino]-3-phenylpropyl]amino)cyclopentanecarboxylate

To a cooled (0 °C) solution of (2R)-5-amino-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'(1'*H*)-one (0.100 g, 0.398 mmol, Intermediate 9) and triethylamine (100. µL, 0.716 mmol) in THF (8 mL) was added bromoacetyl bromide (46.0 µL, 0.523 mmol). After allowing the reaction to warm to ambient temperature, triethylamine (0.230 mL, 1.67 mmol) and methyl 1-((3S)-3-amino-3-phenylpropyl]amino)cyclopentanecarboxylate bis-hydrochloride (0.139 g, 0.398 mmol, Intermediate 38) were added, prior to heating the reaction to 50 °C for 17 h. After cooling to ambient temperature, the reaction mixture was diluted with chloroform and saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous layer was extracted twice with additional chloroform. The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. This oil was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient

m1

of CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH – 99:1:0.1 to 92:8:0.8, to give the title compound. MS: m/z = 568 (M + 1).

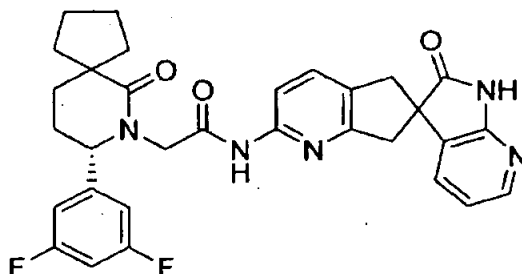
5 Step B. Potassium 1-((3*S*)-3-[(2-oxo-2-((2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl)amino)ethyl)amino]-3-phenylpropyl)amino)cyclopentanecarboxylate

To a stirred solution of methyl 1-((3*S*)-3-[(2-oxo-2-((2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl)amino)ethyl)amino]-3-phenylpropyl)amino)cyclopentanecarboxylate from Step A (0.141 g, 0.249 mmol) in dry THF (5 mL) was added KOTMS (64.0 mg, 0.498 mmol) and the reaction mixture was heated to 40 °C, at which point the desired product began to precipitate. Two additional quantities of KOTMS (~60 mg × 2) were added over the next 2 h resulting in a complete consumption of starting material. The mixture was then allowed to cool to ambient temperature. The THF, which contained only traces of product, was then decanted away from the precipitated product. This solid was then washed with two additional quantities of anhydrous THF (5 mL × 2), to provide the title compound. MS: m/z = 554 (M + 1).

20 Step C. 2-[(9*S*)-11-Oxo-9-phenyl-6,10-diazaspiro[4.6]undec-10-yl]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl]acetamide

To a stirred solution of potassium 1-((3*S*)-3-[(2-oxo-2-((2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[indene-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-5-yl)amino)ethyl)amino]-3-phenylpropyl)amino)cyclopentanecarboxylate from Step B (0.147 g, 0.249 mmol) in DMF (8.3 mL) was added EDCI (0.0720 g, 0.374 mmol) and HOAt (0.0340 g, 0.249 mmol). The reaction mixture was then heated to 40 °C. After 1 h, additional EDCI (0.0350 mg) was added and the reaction temperature was increased to 50 °C, for 15 h. The reaction was allowed to cool to ambient temperature before being diluted with 5% aqueous sodium bicarbonate (100 mL) and chloroform (100 mL). The organics were washed successively with water (100 mL) and saturated brine (100 mL). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. This oil was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of CH₂Cl₂:MeOH – 99:1 to 91:9, to give the title compound. MS: m/z = 536 (M + 1). HRMS: m/z = 536.2694; calculated m/z = 536.2656 for C₃₂H₃₄N₃O₃.

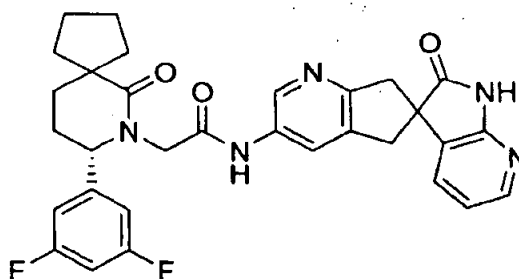
EXAMPLE 19



2-[(8S)-8-(3,5-Difluorophenyl)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]dec-7-yl]-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2-yl)acetamide

A mixture of [(8S)-8-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]dec-7-yl]acetic acid (21 mg, 0.067 mmol, described in Intermediate 86), (±)-2-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one (17 mg, 0.067 mmol, described in Intermediate 43), PyClu (28 mg, 0.080 mmol), and *N,N*-diisopropylethylamine (0.058 mL, 0.33 mmol) in THF (1 mL) was stirred at ambient temperature for 16 h. The reaction mixture was purified directly by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0.1 to 5:95:0.1. Lyophilization provided the title compound as the TFA salt. MS: *m/z* = 558 (*M* + 1). HRMS: *m/z* = 558.2313; calculated *m/z* = 558.2311 for C₃₁H₃₀F₂N₅O₃.

EXAMPLE 20



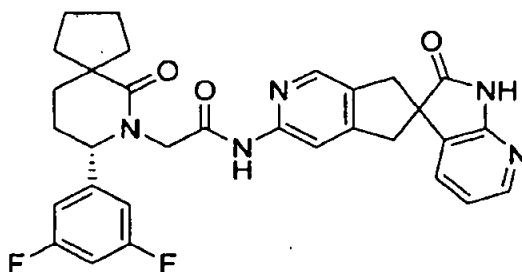
2-[(8S)-8-(3,5-Difluorophenyl)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]dec-7-yl]-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-yl)acetamide, isomer A

A mixture of [(8S)-8-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]dec-7-yl]acetic acid (50 mg, 0.16 mmol, described in Intermediate 86), 3-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-one, isomer A (39 mg, 0.16 mmol, described in Intermediate 41), HATU (88 mg, 0.23 mmol), and *N,N*-diisopropylethylamine (0.135 mL, 0.77 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at ambient

113

temperature for 16 h. NH_4OH (10 drops) was added and the reaction mixture was purified directly by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 90:10:0.1$ to $5:95:0.1$. Lyophilization provided the title compound as the TFA salt. MS: $m/z = 558$ ($M + 1$). HRMS: $m/z = 558.2301$; calculated $m/z = 558.2311$ for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$.

EXAMPLE 21



10 2-[(8S)-8-(3,5-Difluorophenyl)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]dec-7-yl]-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-yl)acetamide, isomer A

A mixture of [(8S)-8-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]dec-7-yl]acetic acid (128 mg, 0.395 mmol, described in Intermediate 86), 3-amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1H)-one, isomer A (66.5 mg, 0.264 mmol, described in Intermediate 42), HATU (160 mg, 0.422 mmol), and *N*-methylmorpholine (0.087 mL, 0.791 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was purified directly by HPLC using a reversed phase C18 column and eluting with a gradient of $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 90:10:0.1$ to $5:95:0.1$. Lyophilization provided the title compound as the TFA salt. MS: $m/z = 558$ ($M + 1$). HRMS: $m/z = 558.2334$; calculated $m/z = 558.2311$ for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$.

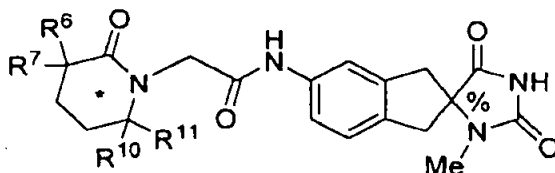
The examples appearing in the following tables were prepared by analogy to the above examples and intermediates, as described or prepared as a result of similar transformations with modifications known to those skilled in the art. The requisite starting materials and intermediates were described herein (*vide supra*), commercially available, known in the literature, or readily synthesized by one skilled in the art. In some cases, additional synthetic transformations that are well known to those skilled in the art were utilized after the key amide coupling to provide other products of interest. Straightforward protecting group strategies were applied in some routes. Some of the examples described in the tables were synthesized as

114

mixtures of stereoisomers and subsequently purified to give individual isomers. In some cases, relevant experimental procedures are indicated in the tables.

TABLE 12

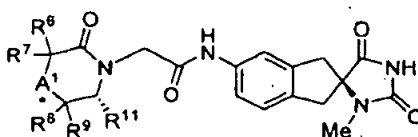
5



Example	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)
22	H	H	H	phenyl	±	S	447
23	Me	Me	H	3,4-difluorophenyl	±	S	511
24	Me	Me	H	3,4-difluorophenyl	S	S	511
25	Me	Me	H	3,4-difluorophenyl	R	S	511
26	Me	Me	H	3,5-difluorophenyl	S	S	511
27	Me	Me	H	3-methyl-2-thienyl	R	S	495
28	Me	Me	H	3-methyl-2-thienyl	S	S	495
29	Me	Me	Me	3,5-difluorophenyl	S	S	525
30	H	Ph	H	H	±	S	447
31	H	Ph	H	H	±	R	447
32	Et	Et	H	3,5-difluorophenyl	S	S	539

TABLE 13

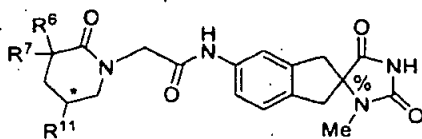
10



Example	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	A ¹	R ¹¹	*	LCMS (M+1)
33	Me	Me	H	H	O	phenyl		477
34	H	H	H	H	S	3,5-difluorophenyl		501
35	H	H	H	H	SO ₂	3,5-difluorophenyl		533
36	H	H	Me	Me	S	phenyl		493
37	H	H	H	H	SO	3,5-difluorophenyl	minor	517
38	H	H	H	H	SO	3,5-difluorophenyl	major	517
39	Me	Me	H	H	SO	3,5-difluorophenyl	minor	545
40	Et	Et	H	H	O	3,5-difluorophenyl		541

Handwritten signature/initials.

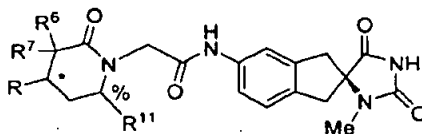
TABLE 14



Example	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)
41	H	H	phenyl	±	S	447
42	H	H	phenyl	±	R	447
43	Cl	Cl	phenyl	±	S	515
44	Cl	Cl	phenyl	±	R	515

5

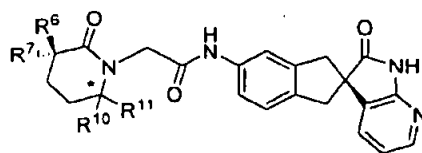
TABLE 15



Example	R ⁶	R ⁷	R	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
45	Me	Me	OH	3,5-difluorophenyl	S	S	527	Ex. 6

10

TABLE 16



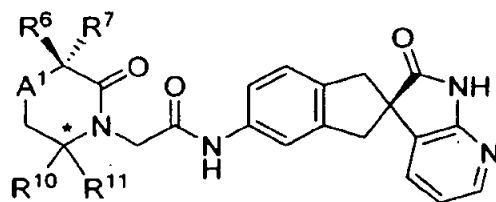
Example	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
46	Me	Me	H	3,4-difluorophenyl	±	531	Ex. 10
47	Me	Me	H	3,4-difluorophenyl	R	531	Ex. 46
48	Me	Me	H	3,4-difluorophenyl	S	531	Ex. 46
49	Me	Me	H	3,5-difluorophenyl	S	531	Ex. 10
50	Me	Me	H	3-chloro-4-fluorophenyl	S	547	Ex. 10
51	Me	Me	H	3-fluoro-4-methylphenyl	S	527	Ex. 10
52	Me	Me	H	5-fluoro-2-methylphenyl	S	527	Ex. 10
53	Me	Me	H	4-fluoro-2-methylphenyl	S	527	Ex. 10
54	Me	Me	H	4-fluoro-3-methylphenyl	S	527	Ex. 10

76'

55	Me	Me	H	5-fluoro-2-methoxyphenyl	S	543	Ex. 10
56	Me	Me	H	3-fluorophenyl	S	513	Ex. 10
57	Me	Me	H	4-chloro-3-fluorophenyl	S	547	Ex. 10
58	Me	Me	H	3-fluoro-2-methylphenyl	S	527	Ex. 10
59	Me	Me	H	2-methoxyphenyl	S	525	Ex. 10
60	Me	Me	H	4-methoxyphenyl	S	525	Ex. 10
61	Me	Me	H	3-methoxyphenyl	S	525	Ex. 10
62	Me	Me	Me	3,5-difluorophenyl	S	545	Ex. 10
63	Me	Me	H	3,5-dichlorophenyl	S	563	Ex. 10
64	Me	Me	H	3-thienyl	S	501	Ex. 10
65	Me	Me	H	2-thienyl	S	501	Ex. 10
66	Me	Me	H	5-chloro-2-thienyl	S	535	Ex. 10
67	Me	Me	H	1,3-benzodioxol-5-yl	S	539	Ex. 10
68	Me	Me	H	3-fluoro-4-methoxyphenyl	S	543	Ex. 10
69	Me	Me	H	3-chloro-5-fluorophenyl	S	547	Ex. 10
70	Me	Me	H	phenyl	S	495	Ex. 10
71	Me	Me	H	2-trifluoromethylphenyl	S	563	Ex. 10
72	Me	Me	H	4-fluorophenyl	S	513	Ex. 10
73	Me	Me	H	2-(methylthio)phenyl	S	541	Ex. 10
74	Me	Me	H	cyclohexyl	S	501	Ex. 10
75	Me	Me	H	cyclopropyl	S	459	Ex. 10
76	Me	Me	H	3-chlorophenyl	S	529	Ex. 10
77	Me	Me	H	3,4-dichlorophenyl	S	563	Ex. 10
78	Me	Me	H	3-methylphenyl	S	509	Ex. 10
79	Me	Me	H	4-methylphenyl	S	509	Ex. 10
80	Me	Me	H	4-(methylthio)phenyl	S	541	Ex. 10
81	Me	Me	H	4-chloro-2-methylphenyl	S	543	Ex. 10
82	Me	Me	H	benzyl	S	509	Ex. 10
83	Me	Me	H	4-chlorophenyl	S	529	Ex. 10
84	Me	Me	H	isopropyl	S	461	Ex. 10
85	Me	Me	H	4-trifluoromethylphenyl		563	Ex. 10
86	Me	Me	H	2-(methylsulfonyl)phenyl	S	573	Ex. 73
87	Me	Me	H	4-(methylsulfonyl)phenyl	S	573	Ex. 80
88	Me	Me	H	3-trifluoromethylphenyl	±	563	Ex. 10
89	Me	Me	H	6-bromo-2,3,4-trifluorophenyl		627	Ex. 10
90	Me	Me	H	2-methylphenyl	S	509	Ex. 10
91	Me	Me	H	2,3,4-trifluorophenyl		549	Ex. 10
92	Me	Me	H	3-chloro-2,4-difluorophenyl		565	Ex. 10
93	Me	H	H	3,5-difluorophenyl	S	517	Ex. 10
94	Et	Et	H	3,5-difluorophenyl	S	559	Ex. 10

TABLE 17

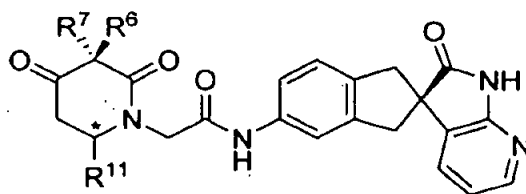
MA



Example	R ⁶	R ⁷	A ¹	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
95	Me	Me	O	H	phenyl	R	497	Ex. 6
96	Me	H	O	H	phenyl	R	483	Ex. 6
97	H	H	O	H	phenyl	R	469	Ex. 6
98	Me	Me	O	H	3,5-difluorophenyl	R	533	Ex. 6
99	Et	Et	O	H	phenyl	R	525	Ex. 6
100	H	Me	O	H	phenyl	R	483	Ex. 6
101	Me	Me	O	H	3,5-difluorophenyl	S	533	Ex. 6
102	Me	Me	S	H	3,5-difluorophenyl	R	549	Ex. 2
103	H	Et	O	H	phenyl	R	497	Ex. 6
104	Et	Et	O	H	3,5-difluorophenyl	R	561	Ex. 6
105	Me	Me	CF ₂	H	3,5-difluorophenyl	S	567	Ex. 7
106	Me	Me	1,3-dioxolan-2-yl	H	3,5-difluorophenyl	S	589	Ex. 7

TABLE 18

5

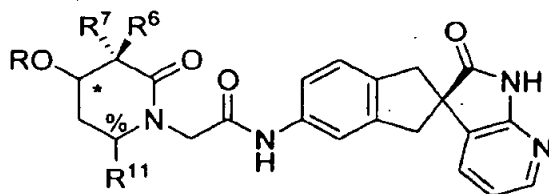


Example	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
107	Me	Me	3,5-difluorophenyl	R	545	Ex. 7
108	Et	Et	3,5-difluorophenyl	S	573	Ex. 7
109	Et	Et	3,5-difluorophenyl	R	573	Ex. 7

TABLE 19

10

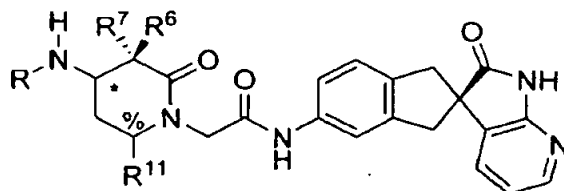
18



Example	R ⁶	R ⁷	R	*	R ¹¹	%	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
110	Me	Me	H	R	3,5-difluorophenyl	R	547	Ex. 6
111	Me	Me	H	R	3,5-difluorophenyl	S	547	Ex. 6
112	Me	Me	H	S	3,5-difluorophenyl	R	547	Ex. 6
113	Me	Me	Me	S	3,5-difluorophenyl	S	561	Ex. 6
114	Et	Et	H	S	3,5-difluorophenyl	S	575	Ex. 6
115	Et	Et	H	R	3,5-difluorophenyl	R	575	Ex. 6
116	Et	Et	H	R	3,5-difluorophenyl	S	575	Ex. 8
117	Me	Me	Me	R	3,5-difluorophenyl	R	561	Ex. 6

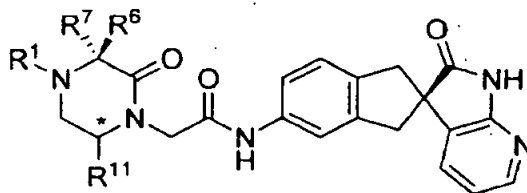
TABLE 20

5



Example	R ⁶	R ⁷	R	*	R ¹¹	%	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
118	Me	Me	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	±	3,5-difluorophenyl	S	646	Ex. 8
119	Me	Me	H	±	3,5-difluorophenyl	S	546	Ex. 8
120	Me	Me	Me	S	3,5-difluorophenyl	S	560	Ex. 8
121	Me	Me	H	S	3,5-difluorophenyl	S	546	Ex. 8
122	Me	Me	H	R	3,5-difluorophenyl	S	546	Ex. 8
123	Et	Et	H	S	3,5-difluorophenyl	S	574	Ex. 8
124	Et	Et	H	R	3,5-difluorophenyl	S	574	Ex. 8

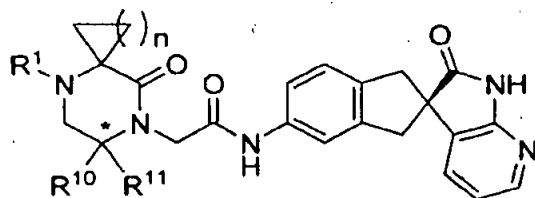
TABLE 21



Example	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ¹¹	•	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
125	Me	Me	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	phenyl	±	596	Ex. 12
126	Me	Me	H	phenyl	±	496	Ex. 12
127	Me	Me	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	phenyl	S	596	Ex. 12
128	Me	Me	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	phenyl	R	596	Ex. 12
129	Me	Me	H	phenyl	R	496	Ex. 12
130	Me	Me	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3,5-difluorophenyl	S	632	Ex. 13
131	Me	Me	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3,5-difluorophenyl	R	632	Ex. 13
132	Me	Me	Me	3,5-difluorophenyl	R	546	Ex. 13
133	Me	Me	acetyl	3,5-difluorophenyl	R	574	Ex. 13
134	Me	Me	methylsulfonyl	3,5-difluorophenyl	R	610	Ex. 13
135	H	Me	Me	phenyl	±	496	Ex. 10
136	Me	H	Me	phenyl	±	496	Ex. 10
137	H	Bn	Me	phenyl	S	572	Ex. 10
138	H	Bn	Me	phenyl	R	572	Ex. 10
139	Et	Et	Me	phenyl	±	524	Ex. 10
140	Et	Et	H	phenyl	±	538	Ex. 10
141	Et	Et	H	3,5-difluorophenyl	S	560	Ex. 10
142	H	Ph	Me	phenyl	S	558	Ex. 10
143	H	Ph	Me	phenyl	R	558	Ex. 10
144	H	<i>i</i> -Pr	Me	phenyl	S	524	Ex. 10
145	H	<i>i</i> -Pr	Me	phenyl	R	524	Ex. 10
146	H	<i>i</i> -Bu	Me	phenyl	S	538	Ex. 10
147	H	<i>i</i> -Bu	Me	phenyl	R	538	Ex. 10
148	<i>i</i> -Bu	H	Me	phenyl	S	538	Ex. 10
149	<i>i</i> -Bu	H	Me	phenyl	R	538	Ex. 10
150	CH ₂ CF ₃	H	H	3,5-difluorophenyl	R	586	Ex. 10
151	CH ₂ CF ₃	H	H	3,5-difluorophenyl	S	586	Ex. 10
152	H	CH ₂ CF ₃	H	3,5-difluorophenyl	R	586	Ex. 10
153	Me	Me	PhCH ₂	3,5-difluorophenyl	R	622	Ex. 13
154	Me	Me	CF ₃ CH ₂	3,5-difluorophenyl	R	614	Ex. 13
155	Me	Me	H	3,5-difluorophenyl	S	532	Ex. 13

TABLE 22

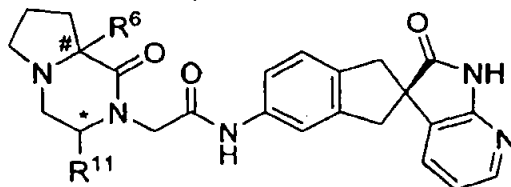
120



Example	R ¹	n	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
156	H	3	H	phenyl	R	522	Ex. 10
157	H	3	H	phenyl	S	522	Ex. 10
158	Me	1	H	phenyl	±	508	Ex. 10
159	Me	2	H	phenyl	±	522	Ex. 10
160	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3	H	3,5-difluorophenyl	R	658	Ex. 12
161	H	3	H	3,5-difluorophenyl	S	558	Ex. 12
162	H	4	H	3,5-difluorophenyl	R	572	Ex. 12
163	H	4	H	3,5-difluorophenyl	S	572	Ex. 12
164	H	3	H	2-bromo-3,5-difluorophenyl	R	636	Ex. 10
165	H	3	H	4-bromo-3,5-difluorophenyl	R	636	Ex. 10
166	H	4	Me	3,5-difluorophenyl	R	586	Ex. 13
167	H	4	Me	3,5-difluorophenyl	S	586	Ex. 13
168	H	5	Me	3,5-difluorophenyl	R	600	Ex. 13
169	H	5	Me	3,5-difluorophenyl	S	600	Ex. 13
170	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3	Me	3,5-difluorophenyl	R	672	Ex. 12
171	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3	Me	3,5-difluorophenyl	S	672	Ex. 12
172	H	3	Me	3,5-difluorophenyl	R	572	Ex. 12
173	H	3	Me	3,5-difluorophenyl	S	572	Ex. 12
174	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3	H	3,5-difluorophenyl	S	658	Ex. 12

TABLE 23

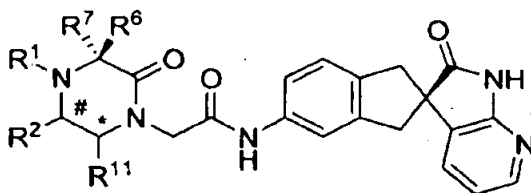
5



Example	R ⁶	#	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
175	H	S	phenyl	R	508	Ex. 10
176	H	S	phenyl	S	508	Ex. 10
177	H	R	phenyl	R	508	Ex. 10
178	H	R	phenyl	S	508	Ex. 10
179	Me	S	phenyl	R	522	Ex. 10
180	Me	S	phenyl	S	522	Ex. 10

181	Me	S	3,5-difluorophenyl	R	558	Ex. 10
182	Me	S	3,5-difluorophenyl	S	558	Ex. 10

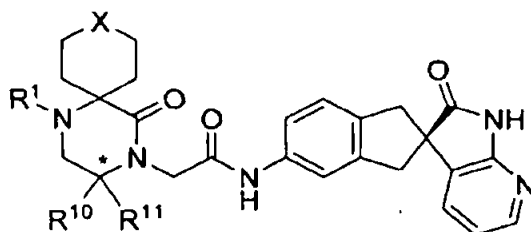
TABLE 24



Example	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ²	#	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
183	Me	Me	H	Me	R	phenyl	R	510	Ex. 10
184	Me	Me	H	Me	S	phenyl	S	510	Ex. 10
185	Me	Me	H	Me	R	3,5-difluorophenyl	R	546	Ex. 10
186	Me	Me	H	Me	S	3,5-difluorophenyl	S	546	Ex. 10

5

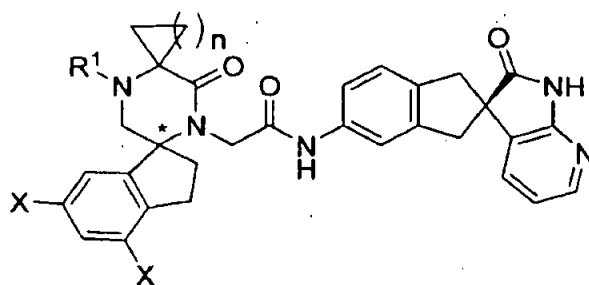
TABLE 25



Example	R ¹	X	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
187	H	O	H	3,5-difluorophenyl	R	574	Ex. 10
188	H	O	H	3,5-difluorophenyl	S	574	Ex. 10

10

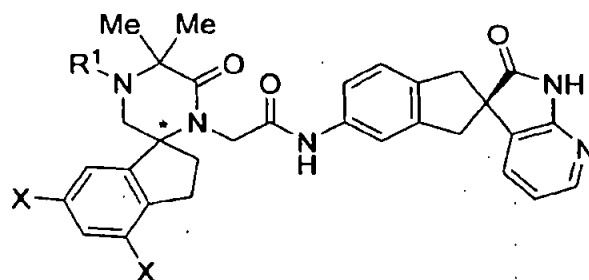
TABLE 26



Example	R ¹	n	X	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
189	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3	F	R	684	Ex. 13
190	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3	F	S	684	Ex. 13
191	H	3	F	R	584	Ex. 13
192	H	3	F	S	584	Ex. 13
193	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3	H	±	648	Ex. 13
194	H	3	H	±	548	Ex. 13

TABLE 27

5

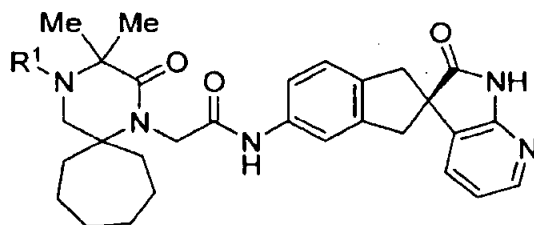


Example	R ¹	n	X	*	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
195	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	3	F	±	658	Ex. 13
196	H	3	F	±	558	Ex. 13

TABLE 28

10

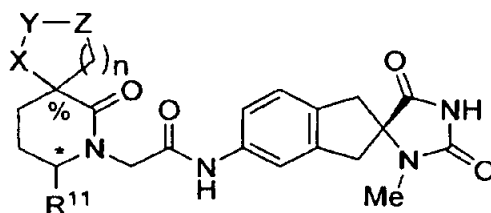
173



Example	R ¹	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
197	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	602	Ex. 13
198	H	502	Ex. 13

TABLE 29

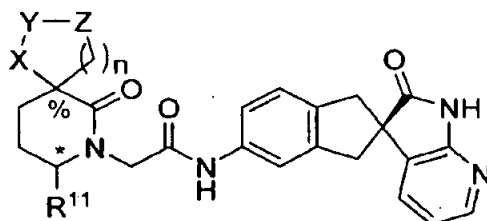
5



Example	X	Y	Z	n	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
199	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorophenyl	S		537	Ex. 10
200	CH ₂	CH ₂	O	2	3,5-difluorophenyl	S		553	Ex. 10
201	CH ₂	CH ₂	CH ₂	2	3,5-difluorophenyl	S		551	Ex. 10
202	NEt	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorophenyl	S	R	566	Ex. 10
203	NH	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorophenyl	S	R	538	Ex. 10

TABLE 30

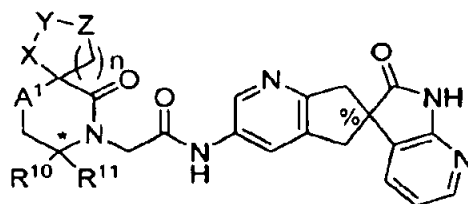
10



Example	X	Y	Z	n	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
---------	---	---	---	---	-----------------	---	---	------------	----------------------------------

204	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorophenyl	S		557	Ex. 10
205	CH ₂	CH ₂	NH	2	3,5-difluorophenyl	S		572	Ex. 10
206	CH ₂	CH ₂	NMe	2	3,5-difluorophenyl	S		586	Ex. 10
207	CH ₂	bond	bond	1	phenyl	±		493	Ex. 10
208	CH ₂	CH ₂	O	2	3,5-difluorophenyl	S		573	Ex. 10
209	NH	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorophenyl	S	R	558	Ex. 10
210	NCO ₂ CH ₂ Ph	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorophenyl	S	R	692	Ex. 10
211	NMe	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorophenyl	S	R	572	Ex. 10
212	NCH ₂ CF ₃	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorophenyl	S	R	640	Ex. 10
213	CH ₂	CH ₂	NCO ₂ CH ₂ Ph	2	3,5-difluorophenyl	S		706	Ex. 10

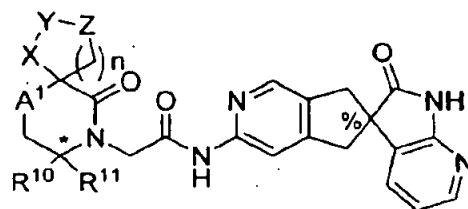
TABLE 31



5

Example	X	Y	Z	A'	n	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
214	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorophenyl	S	±	558	Ex. 20
215	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorophenyl	S	Isomer B	558	Ex. 20
216	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorophenyl	R	Isomer A	559	Ex. 20
217	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	2	H	3,5-difluorophenyl	S	Isomer A	574	Ex. 20
218	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	Me	3,5-difluorophenyl	R	Isomer A	573	Ex. 20

TABLE 32



10

Example	X	Y	Z	A'	n	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Relevant experimental procedures
219	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorophenyl	S	Isomer B	558	Ex. 21
220	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorophenyl	R	Isomer A	559	Ex. 21
221	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorophenyl	R	Isomer B	559	Ex. 21
222	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorophenyl	R	±	559	Ex. 21
223	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	2	H	3,5-difluorophenyl	S	Isomer A	574	Ex. 21

125

224	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	Me	3,5-difluorophenyl	R	Isomer A	573	Ex. 21
-----	-----------------	-----------------	-----------------	----	---	----	--------------------	---	----------	-----	--------

Although specific enantiomers and diastereomers appear in the above Examples and Intermediates, it is well understood by those skilled in the art that modifications to reaction
5 conditions and reagents (for example, but not limited to: using the opposite chirality for starting materials; different catalysts; using the opposite chirality for reagents; choosing to use a different enantiomer or diastereomer subsequent to a chiral resolution) will provide alternative enantiomers and diastereomers, all of which are included in the spirit and scope of the invention. It is intended that all of the possible optical isomers and diastereomers in mixtures and as pure or
10 partially purified compounds are included within the ambit of this invention. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of these compounds.

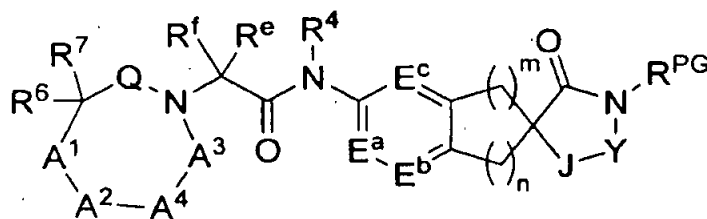
While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various adaptations,
15 changes, modifications, substitutions, deletions, or additions of procedures and protocols may be made without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the particular dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the mammal being treated for any of the indications with the compounds of the invention indicated above. Likewise, the specific
20 pharmacological responses observed may vary according to and depending upon the particular active compounds selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be defined by the scope of the
25 claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

176

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I:

5



I

10 wherein:

 A^1 is selected from:

- (1) $-O-$,
- (2) $-S(O)_v-$,
- 15 (3) $-Si(OR^a)-C_{1-4}alkyl-$, where alkyl is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
- (4) $-Si(C_{1-4}alkyl)_2$, where each alkyl is independently unsubstituted or substituted with 1-5 halo-,
- (5) $-CR^6R^7-$,
- (6) $-N(R^8)-$,
- 20 (7) $-(C=O)-$,
- (8) $-C(R^8)(R^a)-$,
- (9) $-C(N(R^b)-SO_2R^d)(R^a)-$,
- (10) $-C(N(R^b)(C=O)R^a)(R^a)-$,
- (11) $-C(N(R^b)(C=O)OR^a)(R^a)-$,
- 25 (12) $-CR^{10}R^{11}-$, and
- (13) $-N(R^{11})-$;

 A^2 is selected from:

- (1) $-CR^6R^7-$,
- (2) $-CR^{10}R^{11}-$, and
- 30 (3) $-(C=O)-$;

 A^3 is selected from:

- (1) $-\text{CR}^6\text{R}^7-$,
- (2) $-\text{N}(\text{R}^8)-$,
- (3) $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$, and
- (4) $-\text{N}(\text{R}^{11})-$;

5 A^4 is selected from:

- (1) $-\text{CR}^6\text{R}^7-$,
- (2) $-(\text{C}=\text{O})-$,
- (3) $-\text{N}(\text{R}^8)-$,
- (4) $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$,
- 10 (5) $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, and
- (6) a bond between A^2 and A^3 ;

E^a is selected from:

- (1) $-\text{C}(\text{R}^{5a})=$,
- (2) $-\text{N}=$, and
- 15 (3) $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$;

E^b is selected from:

- (1) $-\text{C}(\text{R}^{5b})=$,
- (2) $-\text{N}=$, and
- (3) $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$;

20 E^c is selected from:

- (1) $-\text{C}(\text{R}^{5c})=$,
- (2) $-\text{N}=$, and
- (3) $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$;

Q is selected from:

- 25 (1) $-(\text{C}=\text{O})-$,
- (2) $-\text{SO}_2-$,
- (3) $-\text{SO}-$, and
- (4) $-\text{C}(\text{R}^9)_2-$;

R^4 is selected from:

- 30 (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - (a) halo,
 - (b) $-\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$,
 - 35 (c) $-\text{CF}_3$, and
 - (d) $-\text{O}-\text{R}^a$,
 - (3) $-\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$,

128

(4) benzyl, and

(5) phenyl;

 R^{5a} , R^{5b} and R^{5c} are each independently selected from:

(1) hydrogen,

5 (2) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,

(3) halo,

(4) $-OR^a$, and(5) $-CN$; R^6 and R^7 are each independently selected from:

10 (1) hydrogen,

(2) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

(a) halo,

(b) $-OR^a$,15 (c) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,

(d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

20 (i) halo,

(ii) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,(iii) $-OR^a$,(iv) $-NR^bR^c$,25 (v) $-CN$, and

(vi) oxo;

(e) $-CO_2R^a$,(f) $-C(=O)NR^bR^c$,(g) $-S(O)_vR^d$,30 (h) $-CN$,(i) $-NR^bR^c$,(j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,(k) $-N(R^b)SO_2R^d$,(l) $-CF_3$,35 (m) $-O-CO_2R^d$,(n) $-O-C(=O)-NR^bR^c$,(o) $-NR^b-C(=O)-NR^bR^c$, and

- (p) $-C(=O)R^a$,
- (3) $-C_{3-8}$ cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
- (b) $-CN$,
- (c) $-C_{1-4}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 halo, and
- (d) $-OR^a$,
- (4) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
- (d) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
- (i) halo,
- (ii) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
- (iii) $-OR^a$,
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-O-CO_2R^d$,
- (m) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (n) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
- (o) $-C(=O)R^a$,
- (p) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
- (q) oxo;
- (5) halo,
- (6) $-OR^a$,
- (7) $-CN$,
- (8) $-CO_2R^a$,
- (9) $-N(R^b)C(=O)R^a$

130

- (10) $-NR^bR^c$,
- (11) $-C(=O)NR^bR^c$, and
- (12) $-O(C=O)R^a$;

5 or R^6 and R^7 and the carbon atom or atoms to which they are attached join to form a ring selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, dioxolanyl, dioxanyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranly, tetrahydrothiapyranly, oxetanyl, 10 thietanyl and tetrahydrothienyl, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (a) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
 - 15 (i) halo,
 - (ii) $-OR^a$,
 - (iii) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
 - (iv) $-CO_2R^a$,
 - (v) $-NR^bR^c$,
 - 20 (vi) $-S(O)_vR^d$,
 - (vii) $-C(=O)NR^bR^c$, and
 - (viii) phenyl,
- (b) $-C_{3-6}$ cycloalkyl, wherein the C_{3-6} cycloalkyl group is optionally fused to the ring, and which C_{3-6} cycloalkyl group is unsubstituted or substituted with 25 1-3 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) $-OR^a$,
 - (iii) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
 - (iv) $-CO_2R^a$,
 - 30 (v) $-NR^bR^c$,
 - (vi) $-S(O)_vR^d$,
 - (vii) $-C(=O)NR^bR^c$, and
 - (viii) phenyl,
- (c) phenyl or heterocycle, wherein heterocycle is selected from: pyridyl, 35 pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, imidazolyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, thiazolyl and oxazolyl, wherein the phenyl or heterocycle is optionally fused to the ring,

131

and which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- 5 (i) halo,
 (ii) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
 (iii) $-OR^a$,
 (iv) $-CO_2R^a$,
 (v) $-O(C=O)R^a$,
 (vi) $-CN$,
 (vii) $-NR^bR^c$,
 10 (viii) oxo,
 (ix) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (x) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 (xi) $-N(R^b)CO_2R^a$,
 (xii) $-O(C=O)NR^bR^c$, and
 15 (xiii) $-S(O)_vR^d$,
 (d) $-OR^a$,
 (e) $-CO_2R^a$,
 (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (g) $-S(O)_vR^d$,
 20 (h) $-CN$,
 (i) halo,
 (j) $-NR^bR^c$,
 (k) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 (l) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 25 (m) $-O-CO_2R^d$,
 (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
 (p) $-C(=O)R^a$, and
 (q) oxo;
 30 R^b is independently selected from:
 (1) hydrogen,
 (2) $-C(=O)R^a$,
 (3) $-CO_2R^a$,
 (4) $-S(=O)R^d$,
 35 (5) $-SO_2R^d$,
 (6) $-C(=O)NR^bR^c$,

(7) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -C₃₋₆cycloalkyl,
- (d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo, and
 - (iii) -OR^a,
 - (iv) -NR^bR^c,
 - (v) -C(=O)R^a,
 - (vi) -CO₂R^a, and
 - (vii) oxo,
- (e) -CO₂R^a,
- (f) -C(=O)NR^bR^c,
- (g) -S(O)_vR^d,
- (h) -CN,
- (i) -NR^bR^c,
- (j) -N(R^b)C(=O)R^a,
- (k) -N(R^b)SO₂R^d,
- (l) -CF₃,
- (m) -O-CO₂R^d,
- (n) -O-(C=O)-NR^bR^c,
- (o) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c, and
- (p) -C(=O)R^a,

(8) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) -CN,
- (c) -OR^a, and
- (d) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;



or R⁷ and R⁸ and the atoms to which they are attached join to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered alkyl- or heteroalkyl-ring optionally containing an additional heteroatom selected from N, O, and S, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from: halo, OR^a, CN, and -C(=O)OR^a,
- (c) -OR^a, and
- (d) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

R¹⁰ is independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -CN,
 - (d) phenyl, and
 - (e) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- (3) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

R¹¹ is independently selected from the group consisting of:

- phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, biphenyl, phenanthryl, anthryl, azepinyl, azepanyl, azetidiny, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzofuryl, 1,3-benzodioxolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, chromanyl, cinnoliny, dibenzofuranyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzothienyl, dihydrobenzothiopyranyl, dihydrobenzothiopyranyl sulfone, furyl, furanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, indoliny, indolyl, isochromanyl, isoindoliny, isoquinoliny, isothiazolidinyl, isothiazolyl, morpholiny, naphthyridiny, oxadiazolyl, 2-oxoazepiny, 4-oxonaphthyridiny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxopyridyl, 2-oxoquinoliny, piperidyl, piperaziny, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazolyl, pyridaziny, pyridiny, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, quinazoliny, quinoliny, quinoxaliny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroimidazopyridiny, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, tetrazolyl, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxide, thiamorpholiny sulfone, thiazolyl, thiazoliny, thienofuryl, thienothienyl, thienyl,

134

triazolyl, isoxazolyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, oxetanyl, tetrahydrothiapyranyl, and thietanyl, where R^{11} is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} and R^{15b} ,

5 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} and R^{15b} are each independently selected from:

(1) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- 10 (c) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
- (d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently
- 15 selected from:

- (i) halo,
- (ii) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo, and
- (iii) $-OR^a$,

- (e) $-CO_2R^a$,
- 20 (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- 25 (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-CF_3$,
- (m) $-O-CO_2R^d$,
- (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$, and
- 30 (p) $-C(=O)R^a$,

(2) $-C_{1-6}$ cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) $-CN$,
- 35 (c) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
- (d) $-OR^a$, and

139

(e) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents where the substituents are each independently selected from:

- (i) $-OR^a$,
- (ii) halo,
- (iii) $-CN$, and
- (iv) $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,

(3) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) $-C_{3-6}cycloalkyl$,
- (d) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 - (iii) $-OR^a$,

- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-O-CO_2R^d$,
- (m) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (n) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
- (o) $-C(=O)R^a$, and
- (p) $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,

- (4) halo,
- (5) oxo,
- (6) $-OR^a$,
- (7) $-CN$,
- (8) $-CO_2R^a$,
- (9) $-C(=O)R^a$,

13b

- (10) $-NR^bR^c$,
- (11) $-S(O)_vR^d$,
- (12) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (13) $-O-CO_2R^d$,
- (14) $-N(R^b)CO_2R^d$,
- (15) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (16) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
- (17) $-SO_2NR^bR^c$,
- (18) $-N(R^b)SO_2R^d$,

or R^{15a} and R^{15b} and the atom(s) to which they are attached join to form a ring selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thietanyl and tetrahydrothienyl, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

(a) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:

- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- (iii) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
- (iv) $-CO_2R^a$,
- (v) $-NR^bR^c$,
- (vi) $-S(O)_vR^d$,
- (vii) $-C(=O)NR^bR^c$, and
- (viii) phenyl,

(b) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, morpholinyl, thiazolyl and oxazolyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (i) halo,
- (ii) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo, and
- (iii) $-OR^a$,

- (c) $-OR^a$,
- (d) halo,
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,

- 5
- (g) $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^d$,
 - (h) $-\text{CN}$,
 - (i) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 - (j) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
 - (k) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{SO}_2\text{R}^d$,
 - (l) $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^d$,
 - (m) $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 - (n) $-\text{NR}^b-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$, and
 - (o) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;

10 R^{PG} is independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^a$,
- (4) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,
- 15 (5) $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^c)_2$,
- (6) $-(\text{CH}_2)_k\text{-phenyl}$, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
 - (a) halo,
 - (b) $-\text{OR}^a$,
 - 20 (c) $-\text{CN}$, and
 - (d) $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

J is independently selected from:

- (1) $=\text{C}(\text{R}^{16a})-$,
- (2) $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$,
- 25 (3) $-\text{C}(=\text{O})-$, and
- (4) $-\text{N}(\text{R}^b)-$;

Y is independently selected from:

- (1) $=\text{C}(\text{R}^{16b})-$,
- (2) $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$,
- 30 (3) $-\text{C}(=\text{O})-$,
- (4) $=\text{N}-$, and
- (5) $-\text{N}(\text{R}^{16b})-$;

R^{17} and R^{18} are each independently selected from:

- (1) hydrogen,
- 35 (2) halo,
- (3) $-\text{OR}^a$,

(4) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -CN,
- (d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:
 - (i) -OR^a,
 - (ii) halo,
 - (iii) -CN,
 - (iv) -C₁₋₆alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,

(5) phenyl or heterocycle wherein heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) -CN,
- (c) -OR^a,
- (d) nitro,
- (e) -C₁₋₆alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

or R¹⁷ and R¹⁸ and the atom to which they are attached join to form a 4-, 5-, or 6-membered ring optionally containing a heteroatom selected from N, O, and S, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
- (d) phenyl;

R^{16a} and R^{16b} are each independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) -C₁₋₄alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

139

- (a) halo,
(b) $-OR^a$,
(c) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
(d) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from:
5 imidazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl,
piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl,
isoxazolyl and morpholinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted
or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
10 (i) halo,
(ii) $-OR^a$,
(iii) $-CN$, and
(iv) C_{1-6} alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
(3) phenyl or heterocycle, wherein heterocycle is selected from: imidazolyl, oxazolyl,
15 pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl,
piperazinyl, pyrrolidinyl, azetidiny, thiazolyl, thienyl, triazolyl, isoxazolyl and
morpholinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3
substituents each independently selected from:
(a) halo,
(b) $-OR^a$,
20 (c) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
(d) $-C_{1-4}$ alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
(e) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each
independently selected from:
(i) halo,
25 (ii) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
(iii) $-OR^a$,
(4) halo,
(5) $-OR^a$,
(6) $-CN$,
30 (7) $-CO_2R^a$,
(8) $-NR^bR^c$, and
(9) $-C(=O)NR^bR^c$;

or R^{16a} and R^{16b} and the atom(s) to which they are attached join to form a ring selected
35 from cyclopentenyl, cyclohexenyl, phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl,
furan, dihydrofuran, dihydropyran, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl,

imidazolyl, triazolyl, thienyl, dihydrothienyl and dihydrothiopyranyl, which ring is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from:

(a) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:

- 5 (i) halo,
(ii) $-OR^a$,
(iii) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
(iv) phenyl or heterocycle, wherein heterocycle is selected from
10 pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl,
piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl and morpholinyl, which phenyl or
heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents
each independently selected from:

- (I) $-OR^a$,
(II) halo,
15 (III) $-CN$, and
(IV) $-C_{1-6}$ alkyl which is unsubstituted or substituted with
1-6 halo,

- (v) $-CO_2R^a$,
(vi) $-NR^bR^c$,
20 (vii) $-S(O)_vR^d$,
(viii) $-C(=O)NR^bR^c$,
(ix) $-N(R^b)CO_2R^a$, and
(x) $-N(R^b)SO_2R^d$,

(b) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl,
25 pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny, piperazinyl,
pyrrolidinyl, thienyl and morpholinyl, which phenyl or heterocycle is
unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently
selected from:

- (v) halo,
30 (vi) $-OR^a$,
(vii) $-CN$, and
(viii) $-C_{1-6}$ alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,

- (c) halo,
(d) $-S(O)_vR^d$,
35 (e) $-OR^a$,
(f) $-CN$,
(g) $-C(=O)R^a$,

- (h) $-NR^bR^c$,
(i) $-C(=O)NR^bR^c$,
(j) $-CO_2R^a$,
(k) $-(NR^b)CO_2R^a$,
5 (l) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
(m) $-(NR^b)-(C=O)-NR^bR^c$,
(n) oxido,
(o) oxo, and
(p) $-(NR^b)SO_2R^d$;
- 10 R^a is independently selected from:
- (1) hydrogen,
(2) C_{1-6} alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-7 substituents each
independently selected from:
- 15 (a) halo,
(b) $-O-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
(c) hydroxyl,
(d) $-CN$, and
(e) phenyl or heterocycle wherein said heterocycle is selected from pyridyl,
20 pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, furanyl,
piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl,
tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is
unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently
selected from:
- 25 (i) halo,
(ii) $-O-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
(iii) $-CN$,
(iv) nitro,
(v) hydroxyl, and
(vi) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- 30 (3) phenyl or heterocycle wherein said heterocycle is selected from pyridyl,
pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidinyl, furanyl, piperazinyl,
pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl,
which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents
each independently selected from:
- 35 (a) halo,
(b) $-CN$,
(c) $-O-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,

- (d) nitro,
- (e) hydroxyl, and
- (f) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
- (4) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

5 R^b and R^c are independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-7 substituents each independently selected from:

- (a) halo,
- 10 (b) -OR^a,
- (c) -CN,
- (d) -CO₂R^a,
- (e) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from
pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny,
15 furanyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl,
tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is
unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently
selected from:

- (i) halo,
- 20 (ii) -OR^a,
- (iii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6
halo, and
- (iv) nitro,

- (3) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl,
25 pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny, furanyl, piperazinyl,
pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl,
which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents
each independently selected from:

- (a) halo,
- 30 (b) -OR^a,
- (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- (d) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
- (e) -CN, and
- (f) -CO₂R^a,

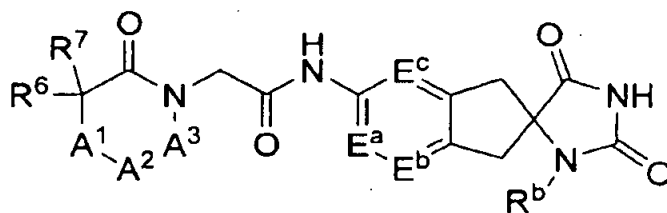
- 35 (4) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;
or R^b and R^c and the nitrogen to which they are attached join to form a 4-, 5-, or
6-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from N,

O, and S, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- 5
- (a) halo,
 - (b) -OR^a, and
 - (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 - (d) phenyl;

R^d is independently selected from:

- 10
- (1) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -CO₂R^a,
 - (d) -CN, and
 - 15 (e) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny, furanyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently
 - 20 selected from:
 - (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - (iii) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo, and
 - (iv) nitro,
- 25
- (2) phenyl or heterocycle, wherein said heterocycle is selected from pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, pyridazinyl, piperidinyl, azetidiny, furanyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl and pyrazinyl, which phenyl or heterocycle is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from:
- 30 (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo,
 - (d) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo
 - (e) -CN, and
 - 35 (f) -CO₂R^a, and
- (3) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo;

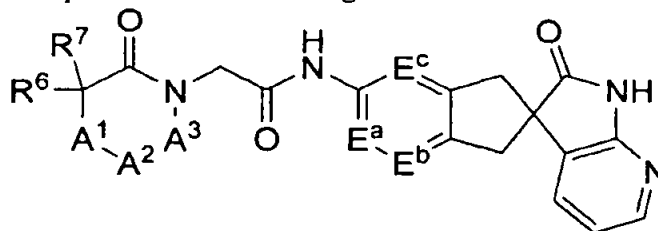


Ib

and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers and diastereomers thereof.

5

4. The compound of claim 1 having the formula Ic:



Ic

and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers and diastereomers thereof.

10

5. The compound of claim 1, wherein A¹ is selected from:

- (1) -O-,
- (2) -S(O)_v-,
- (3) -CR⁶R⁷-,
- (4) -N(R⁸)-,
- (5) -C(N(R^b)(C=O)OR^a)(R^a)-,
- (6) -(C=O)-, and
- (7) -N(R¹¹)-.

15

20

6. The compound of claim 1, wherein A² is independently selected from -CR⁶R⁷-, -CR¹⁰R¹¹-, and -(C=O)-, or wherein A³ is independently selected from -CR⁶R⁷-, -CR¹⁰R¹¹-, and -N(R¹¹)-, or wherein A⁴ is independently selected from -CR⁶R⁷-, -CR¹⁰R¹¹-, -N(R¹¹)-, -N(R⁸)-, and a bond between A² and A³.

25

7. The compound of claim 1, wherein E^a is independently selected from $-C(R^{5a})=$, $-N=$, and $-(N^+-O^-)=$; or wherein E^b is independently selected from $-C(R^{5b})=$, $-N=$, and $-(N^+-O^-)=$; or wherein E^c is independently selected from $-C(R^{5c})=$, $-N=$, and $-(N^+-O^-)=$.

5 8. The compound of claim 1, wherein Q is $-C(=O)-$.

9. The compound of claim 1, wherein R^4 is selected from: hydrogen and $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro.

10 10. The compound of claim 1, wherein R^{5a} , R^{5b} and R^{5c} are independently selected from hydrogen and halo.

11. The compound of claim 1, wherein R^6 and R^7 are independently selected from:

- 15 (1) hydrogen,
(2) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents where the substituents are each independently selected from: halo, phenyl, and $-OR^a$,
(3) phenyl or heterocycle, which is unsubstituted or substituted with 1-5 halo,
(4) halo,
20 (5) $-OR^a$, and
(6) $-NR^bR^c$.

12. The compound of claim 1, wherein R^6 and R^7 and the carbon atom or atoms to which they are attached join to form a ring selected from cyclopropyl, cyclobutyl, 25 cyclopentyl, dioxolanyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, and piperidinyl, which ring is unsubstituted or substituted with 1-6 substituents each independently selected from:

- (1) $-C_{1-6}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents where the substituents are each independently selected from: halo, and $-OR^a$,
30 (2) phenyl or pyridyl, wherein the phenyl or pyridyl is optionally fused to the ring, and which phenyl or pyridyl is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from: halo, $-OR^a$, and $-C_{1-4}$ alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro,
(3) halo, and
35 (4) $-CO_2R^a$.

13. The compound of claim 1, wherein R^8 is selected from: hydrogen, - $C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^d$, and $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro.

5 14. The compound of claim 1, wherein R^8 and R^7 and the atoms to which they are attached join to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered alkyl- or heteroalkyl-ring optionally containing an additional heteroatom selected from N, O, and S, wherein the sulfur is optionally oxidized to the sulfone or sulfoxide, which ring is unsubstituted or substituted with 1-4 substituents each independently selected from:

- 10 (1) halo,
(2) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from: halo, OR^a , CN, and $-C(=O)OR^a$,
(3) $-OR^a$, and
(4) $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-6 halo.

15 15. The compound of claim 1, wherein R^{10} is selected from: hydrogen, and $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with fluoro.

20 16. The compound of claim 1, wherein R^{11} is independently selected from the group consisting of:

phenyl, furanyl, pyrazinyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, tetrazolyl, thienyl, triazolyl, and isoxazolyl, where R^{11} is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents each independently selected from R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} and R^{15b} .

25 17. The compound of claim 1, wherein R^{PG} is selected from hydrogen, and $-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-3 halo.

30 18. The compound of claim 1, wherein J is $=C(R^{16a})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ or $-N(R^b)-$; and wherein Y is $=C(R^{16b})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ or $-C(=O)-$.

19. The compound of claim 1, wherein R^{16a} and R^{16b} are independently selected from:

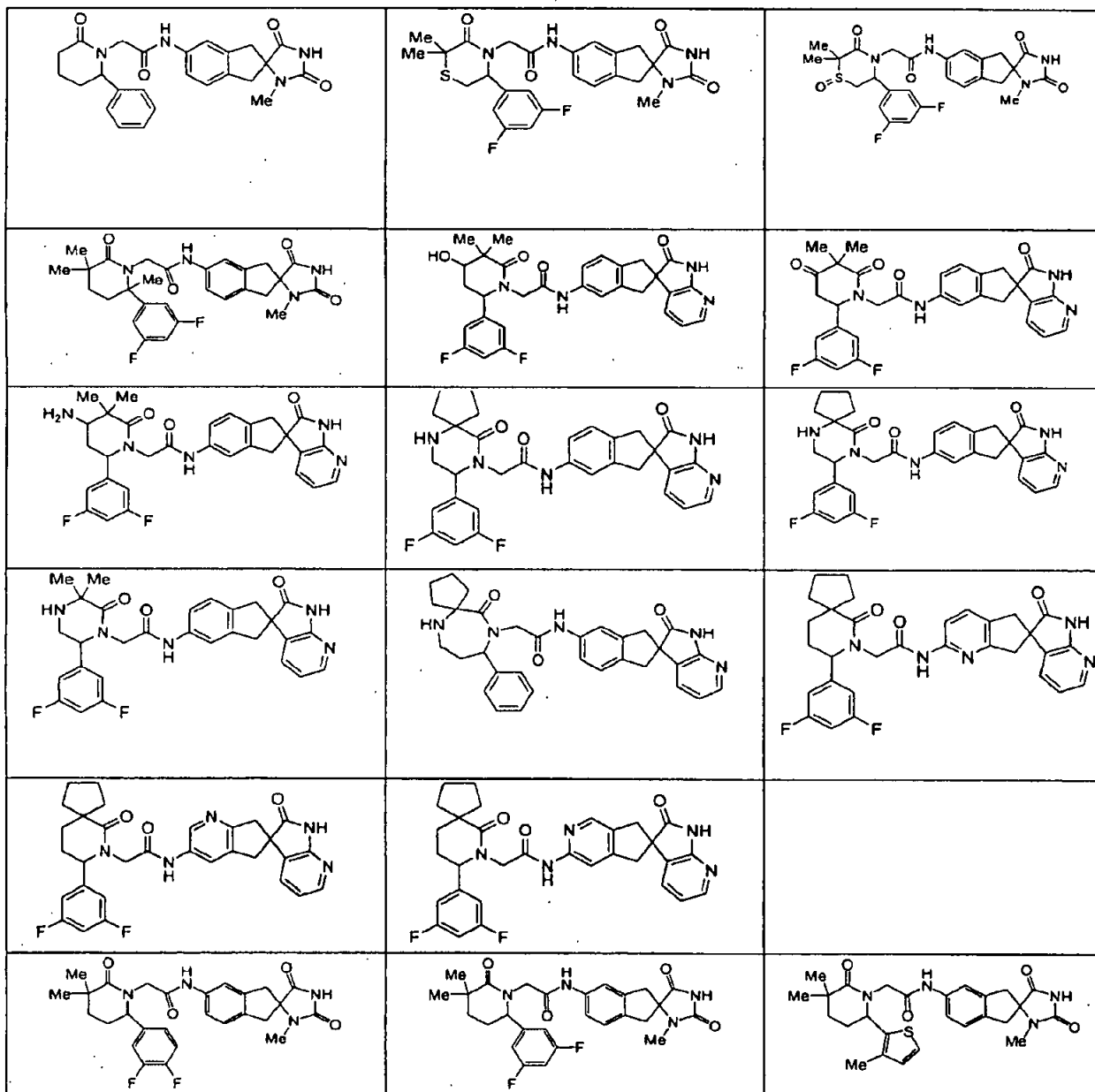
- 35 (1) hydrogen,
(2) $-C_{1-4}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with 1-3 fluoro, and
(3) phenyl or heterocycle, wherein heterocycle is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, isoxazolyl and morpholinyl.

20. The compound of claim 1, wherein R^{16a} and R^{16b} and the atom(s) to which they are attached join to form a ring selected from phenyl, pyridyl and pyrimidinyl, which ring is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents each independently selected from: halo, OR^a, and -C₁₋₄alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3 fluoro.

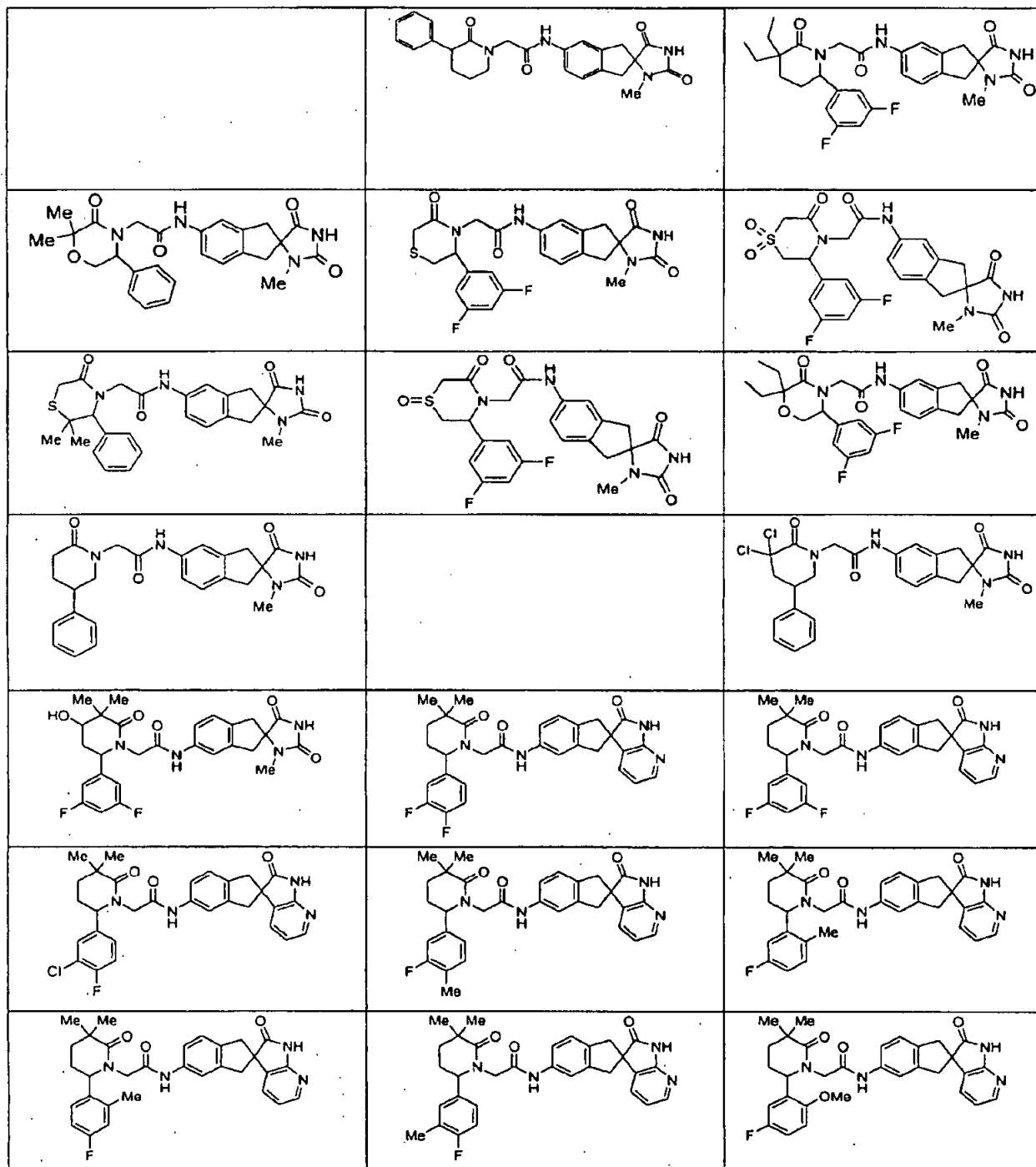
5

149

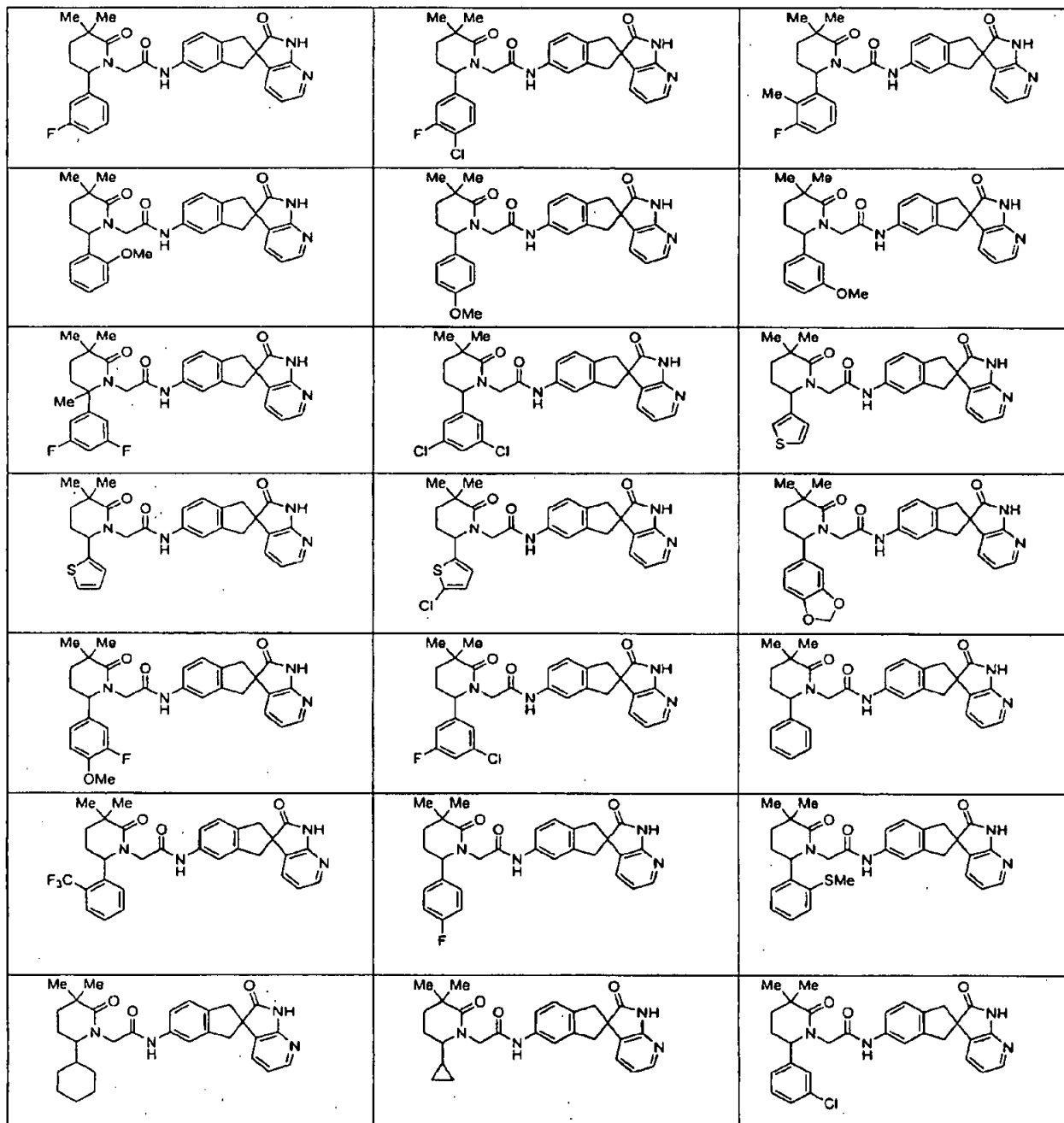
21. A compound selected from:



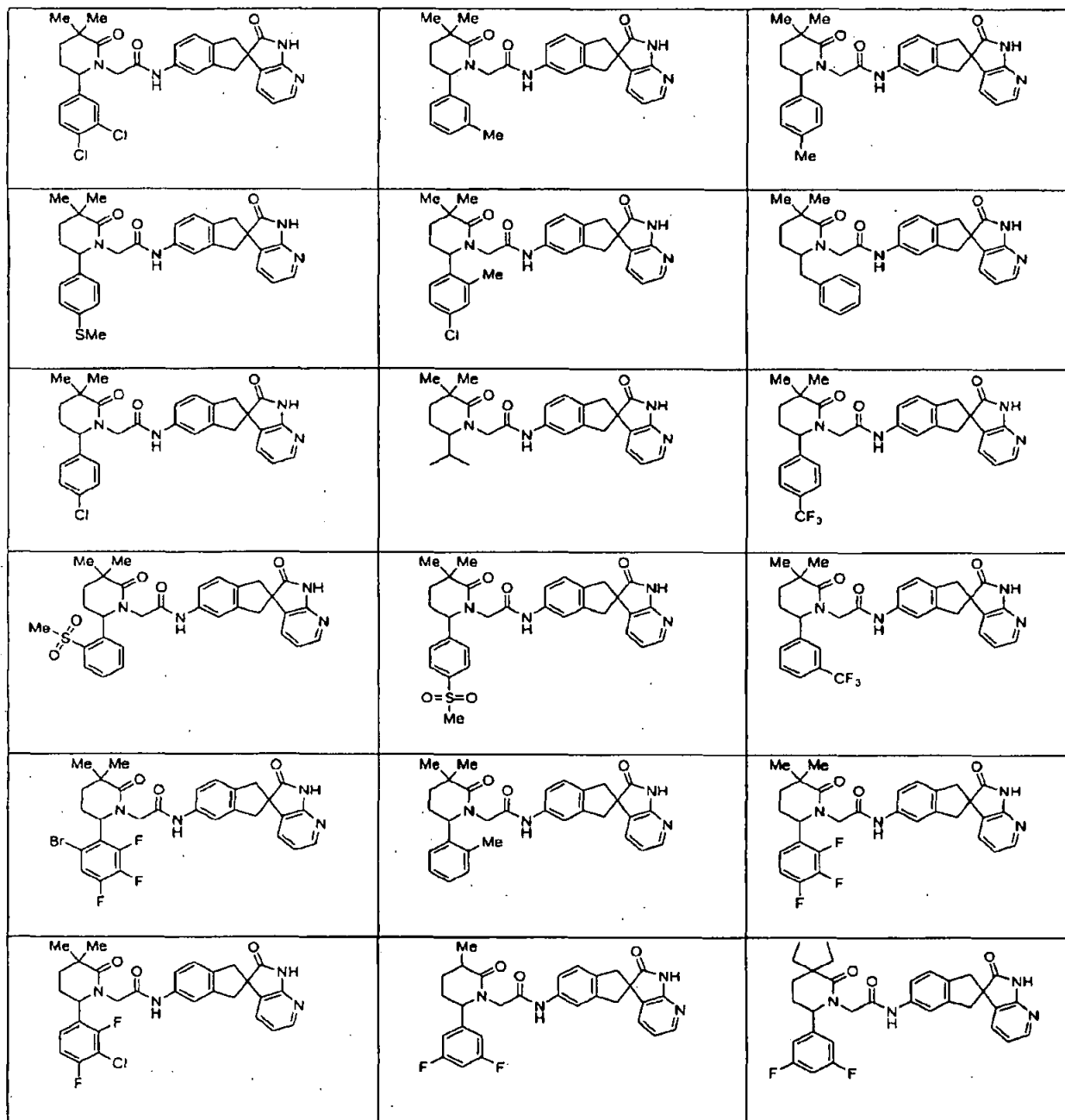
150



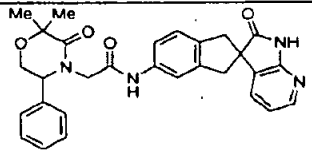
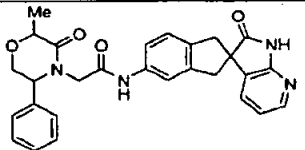
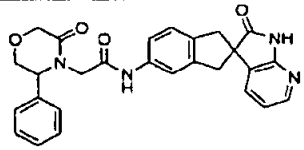
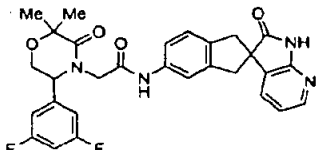
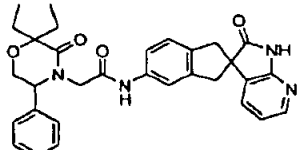
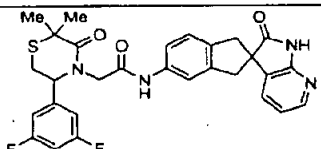
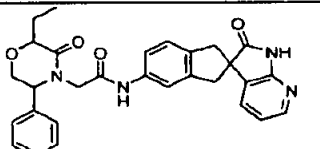
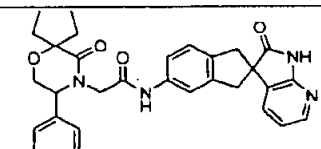
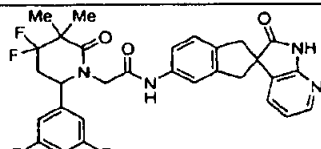
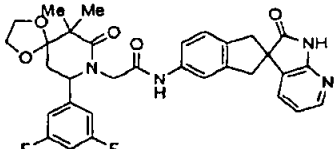
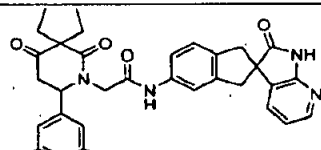
151

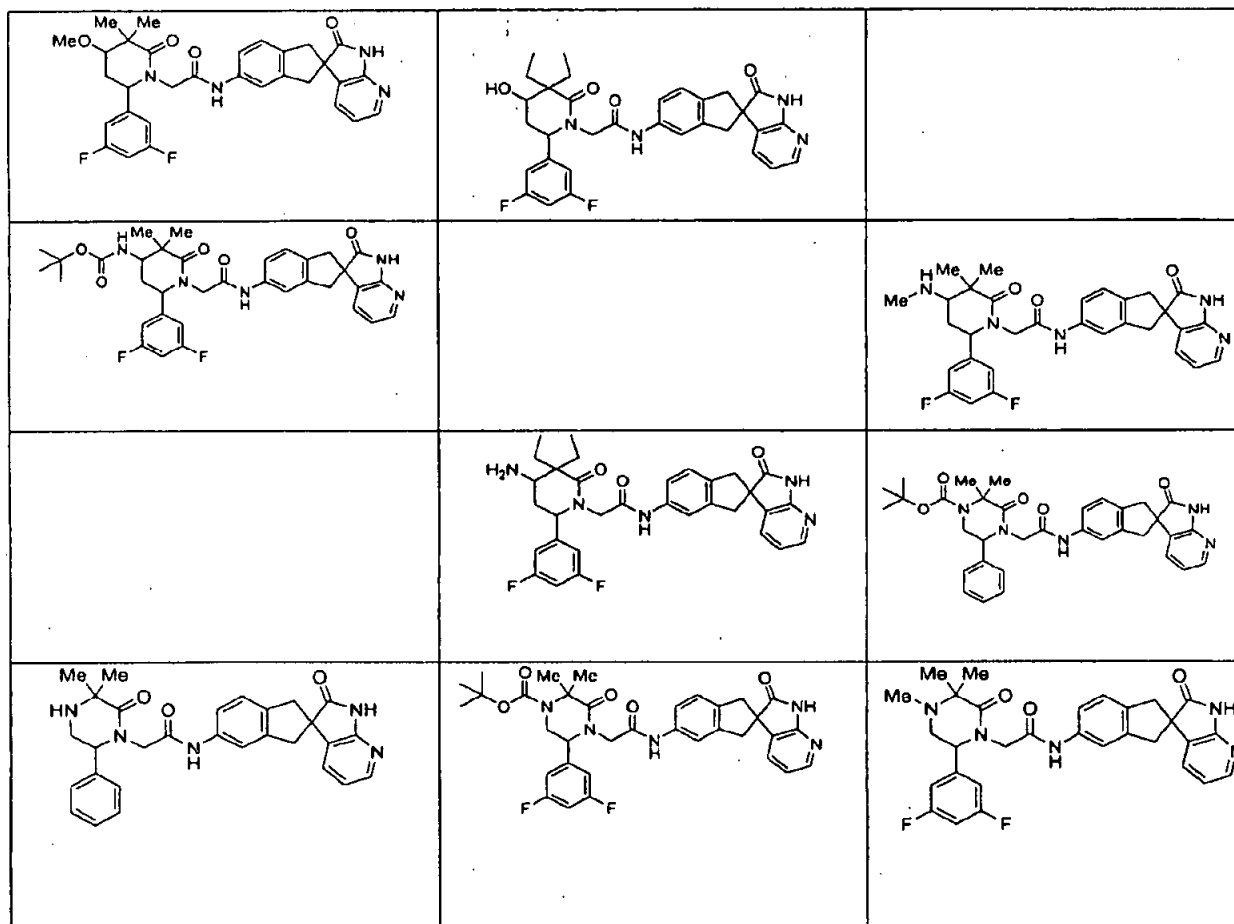


CS

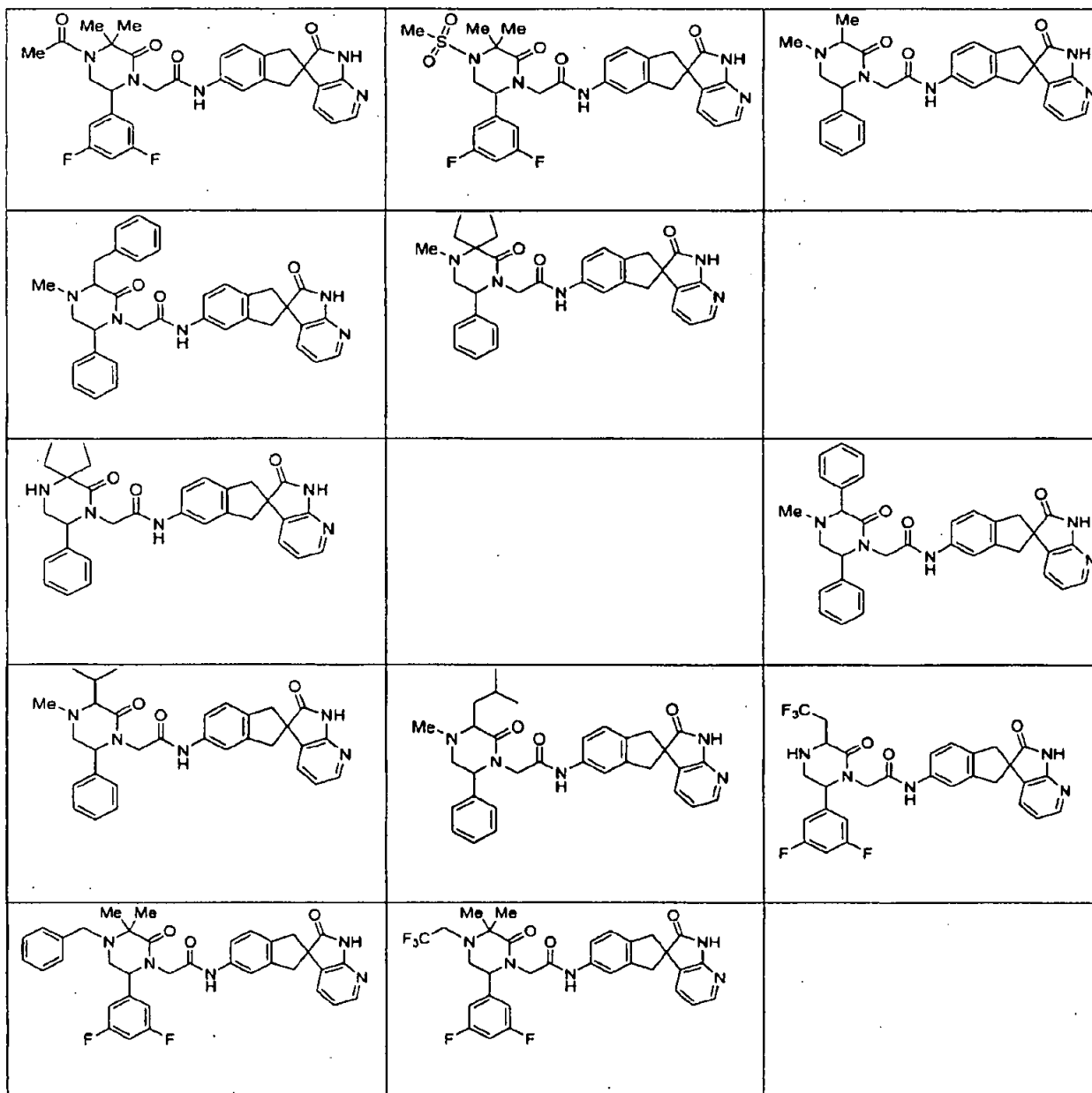


153

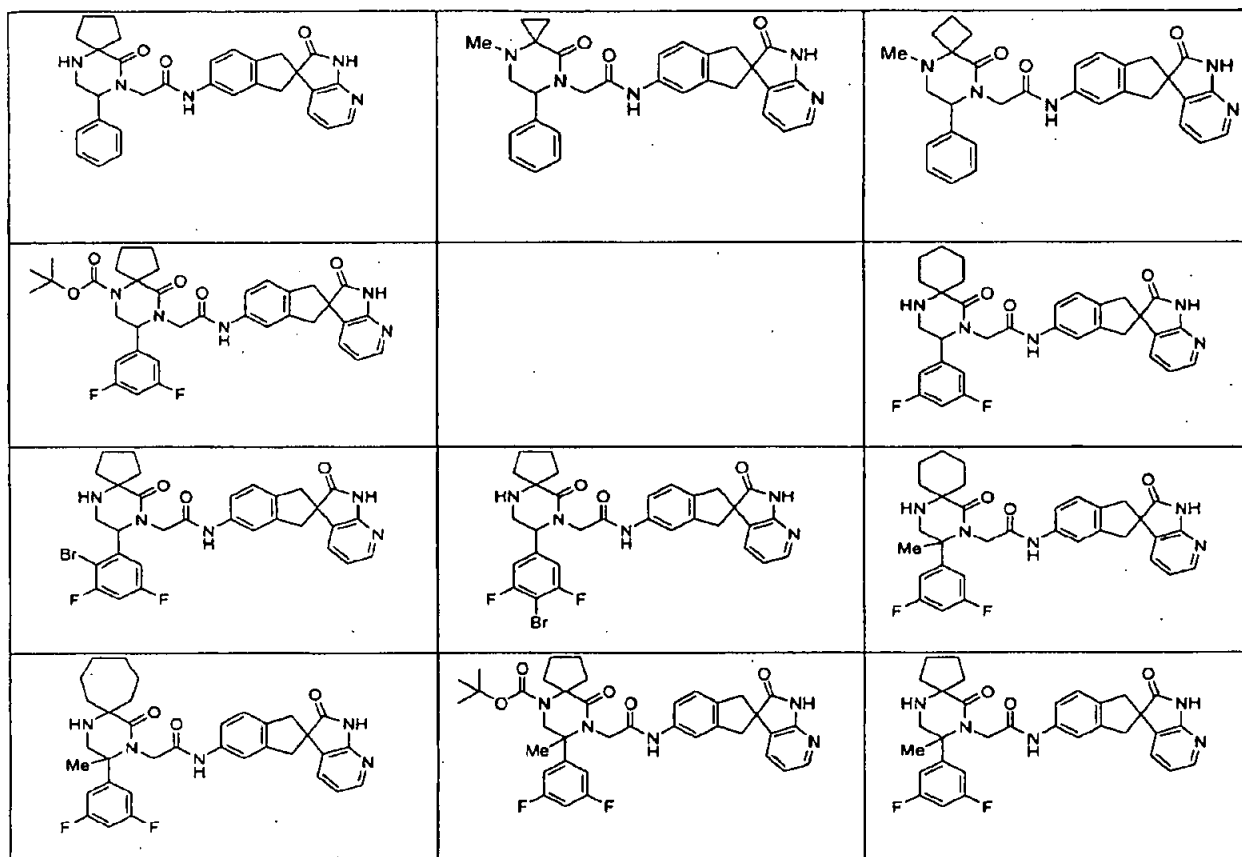
		
		
		
		
		



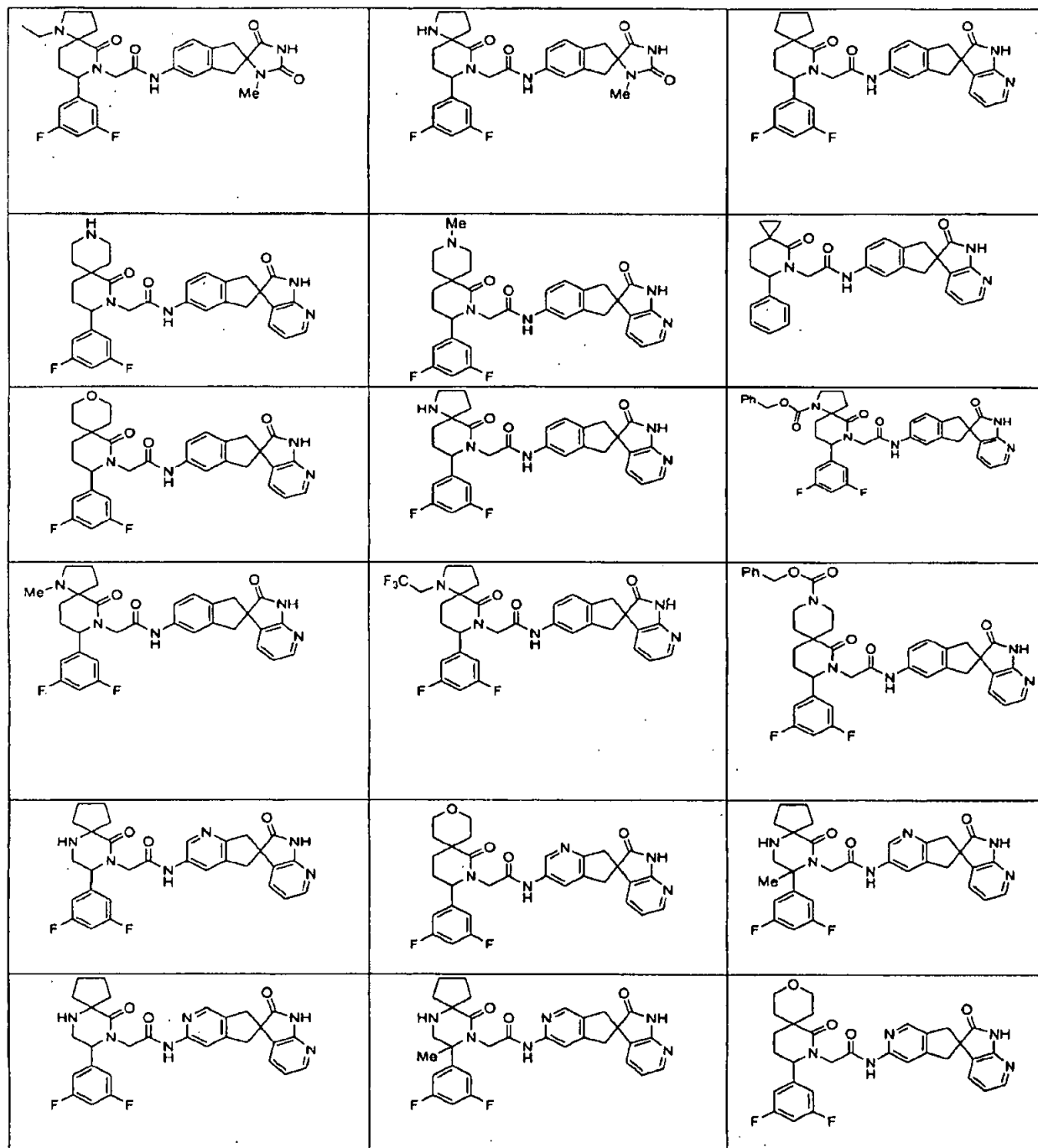
159



156



158



159

and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers and diastereomers thereof.

22. A pharmaceutical composition which comprises an inert carrier and the
5 compound of Claim 1.

23. A method for antagonism of CGRP receptor activity in a mammal which
comprises the administration of an effective amount of the compound of Claim 1.

10 24. A method for treating, controlling, ameliorating or reducing the risk of
headache, migraine or cluster headache in a mammalian patient in need of such which comprises
administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1.

No

-TÍTULO DE LA INVENCION

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES CGRP MONOCÍCLICOS SUSTITUIDOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina) es un péptido de 37 aminoácidos natural que se genera mediante procesamiento alternativo específico de tejido del ARNm de calcitonina y está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y periférico. El CGRP se localiza predominantemente en las neuronas aferentes sensoriales y centrales y actúa de mediador en diversas acciones biológicas, que incluyen la vasodilatación. El CGRP se expresa
10 en las formas alfa y beta que difieren en uno y tres aminoácidos en la rata y el ser humano respectivamente. CGRP-alfa y CGRP-beta presentan propiedades biológicas similares. Cuando es liberado por la célula, el CGRP inicia sus respuestas biológicas uniéndose a receptores específicos de la superficie celular que están predominantemente acoplados a la activación de adenilil ciclasa. Los receptores CGRP se han identificado y evaluado farmacológicamente en
15 diversos tejidos y células, que incluyen los de origen cerebral, cardiovascular, endotelial, y de musculatura lisa.

Basándose en las propiedades farmacológicas, estos receptores se dividen al menos en dos subtipos, que se denominan CGRP₁ y CGRP₂. Un fragmento de CGRP que carece de siete restos aminoacídicos en el extremo N, α -CGRP-(8-37) humano, es un antagonista
20 selectivo de CGRP₁, mientras que el análogo lineal de CGRP, diacetoamido metilcisteína CGRP ([Cys(ACM)2,7]CGRP), es un agonista selectivo de CGRP₂. CGRP es un neuromodulador potente que ha sido implicado en la patología de los trastornos cerebrovasculares tales como migraña y cefalea en racimos. En estudios clínicos, se encontró que había niveles elevados de CGRP en las venas yugulares durante las crisis de migraña (Goadsby *et al.*, Ann. Neurol., 1990,
25 28, 183-187), niveles salivares de CGRP son elevados en sujetos con migraña entre las crisis (Bellamy *et al.*, Headache, 2006, 46, 24-33), y el propio CGRP ha demostrado que desencadena cefaleas migrañosas (Lassen *et al.*, Cephalalgia, 2002, 22, 54-61). En ensayos clínicos, el antagonista de CGRP BIBN4096BS ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de crisis agudas de migraña (Olesen *et al.*, New Engl. J. Med., 2004, 350, 1104-1110) y fue capaz de
30 prevenir cefaleas inducidas por infusión de CGRP en un grupo control (Petersen *et al.*, Clin. Pharmacol. Ther., 2005, 77, 202-213). La activación del sistema trigeminovascular mediada por CGRP puede desempeñar una función importante en la patogénesis de la migraña. Además, el CGRP activa los receptores de la musculatura lisa de los vasos intracraneales, provocando una vasodilatación aumentada, que se cree que contribuye al dolor por cefalea durante las crisis de
35 migraña (Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9).

161

-TÍTULO DE LA INVENCION

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES CGRP MONOCÍCLICOS SUSTITUIDOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina) es un péptido de 37 aminoácidos natural que se genera mediante procesamiento alternativo específico de tejido del ARNm de calcitonina y está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y periférico. El CGRP se localiza predominantemente en las neuronas aferentes sensoriales y centrales y actúa de mediador en diversas acciones biológicas, que incluyen la vasodilatación. El CGRP se expresa
10 en las formas alfa y beta que difieren en uno y tres aminoácidos en la rata y el ser humano respectivamente. CGRP-alfa y CGRP-beta presentan propiedades biológicas similares. Cuando es liberado por la célula, el CGRP inicia sus respuestas biológicas uniéndose a receptores específicos de la superficie celular que están predominantemente acoplados a la activación de adenilil ciclasa. Los receptores CGRP se han identificado y evaluado farmacológicamente en
15 diversos tejidos y células, que incluyen los de origen cerebral, cardiovascular, endotelial, y de musculatura lisa.

Basándose en las propiedades farmacológicas, estos receptores se dividen al menos en dos subtipos, que se denominan CGRP₁ y CGRP₂. Un fragmento de CGRP que carece de siete restos aminoacídicos en el extremo N, α -CGRP-(8-37) humano, es un antagonista
20 selectivo de CGRP₁, mientras que el análogo lineal de CGRP, diacetoamido metilcisteína CGRP ([Cys(ACM)2,7]CGRP), es un agonista selectivo de CGRP₂. CGRP es un neuromodulador potente que ha sido implicado en la patología de los trastornos cerebrovasculares tales como migraña y cefalea en racimos. En estudios clínicos, se encontró que había niveles elevados de CGRP en las venas yugulares durante las crisis de migraña (Goadsby *et al.*, Ann. Neurol., 1990,
25 28, 183-187), niveles salivares de CGRP son elevados en sujetos con migraña entre las crisis (Bellamy *et al.*, Headache, 2006, 46, 24-33), y el propio CGRP ha demostrado que desencadena cefaleas migrañosas (Lassen *et al.*, Cephalalgia, 2002, 22, 54-61). En ensayos clínicos, el antagonista de CGRP BIBN4096BS ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de crisis agudas de migraña (Olesen *et al.*, New Engl. J. Med., 2004, 350, 1104-1110) y fue capaz de
30 prevenir cefaleas inducidas por infusión de CGRP en un grupo control (Petersen *et al.*, Clin. Pharmacol. Ther., 2005, 77, 202-213). La activación del sistema trigeminovascular mediada por CGRP puede desempeñar una función importante en la patogénesis de la migraña. Además, el CGRP activa los receptores de la musculatura lisa de los vasos intracraneales, provocando una vasodilatación aumentada, que se cree que contribuye al dolor por cefalea durante las crisis de
35 migraña (Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9).

La arteria meníngea media, la principal arteria de la duramadre, está inervada por fibras sensoriales del ganglio trigémino que contienen diversos neuropéptidos, que incluyen el CGRP. La estimulación del ganglio trigémino en el gato provocó niveles aumentados de CGRP, y en el ser humano, la activación del sistema trigémino provocó rubor facial y niveles aumentados de CGRP en la vena yugular externa (Goadsby *et al.*, Ann. Neurol., 1988, 23, 193-196). La estimulación eléctrica de la dura madre en la rata aumentó el diámetro de la arteria meníngea media, un efecto que bloqueó la administración previa de CGRP(8-37), un antagonista peptídico de CGRP (Williamson *et al.*, Cephalalgia, 1997, 17, 525-531). La estimulación del ganglio trigémino aumentó el flujo sanguíneo facial en las ratas, que fue inhibido por CGRP(8-37) (Escott *et al.*, Brain Res. 1995, 669, 93-99). La estimulación eléctrica del ganglio trigémino en el tití produjo un aumento del flujo sanguíneo facial que pudo ser bloqueado por el antagonista no peptídico de CGRP BIBN4096BS (Doods *et al.*, Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 420-423). Así, un antagonista de CGRP puede atenuar, evitar o invertir los efectos vasculares de CGRP.

La vasodilatación de la arteria meníngea media de la rata mediada por CGRP demostró que sensibilizada neuronas del núcleo trigémino caudal (Williamson *et al.*, The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247). De forma similar, la distensión de los vasos sanguíneos de la duramadre durante la cefalea migrañosa puede sensibilizar las neuronas trigéminas. Algunos de los síntomas asociados a la migraña, que incluyen dolor extracraneal y alodinia facial, pueden ser provocados por las neuronas trigéminas sensibilizadas (Burstein *et al.*, Ann. Neurol. 2000, 47, 614-624). Un antagonista de CGRP puede ser beneficioso para atenuar, prevenir o invertir los efectos de la sensibilización neuronal.

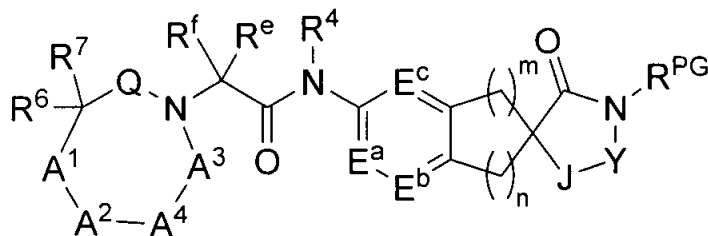
La capacidad de los compuestos de la presente invención de actuar como antagonistas de CGRP los hace agentes farmacológicos de utilidad para trastornos en los que está implicado el CGRP en los seres humanos y animales, pero de forma particular en los seres humanos. Tales trastornos incluyen migraña y cefalea en racimos (Doods, Curr Opin Inves Drugs, 2001, 2 (9), 1261-1268; Edvinsson *et al.*, Cephalalgia, 1994, 14, 320-327); cefalea del tipo tensión crónica (Ashina *et al.*, Neurology, 2000, 14, 1335-1340); dolor (Yu *et al.*, Eur. J. Pharm., 1998, 347, 275-282); dolor crónico (Hulsebosch *et al.*, Pain, 2000, 86, 163-175); inflamación neurogénica y dolor inflamatorio (Holzer, Neurosci., 1988, 24, 739-768; Delay-Goyet *et al.*, Acta Physiol. Scand. 1992, 146, 537-538; Salmon *et al.*, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358); dolor ocular (May *et al.* Cephalalgia, 2002, 22, 195-196), dentalgia (Awawdeh *et al.*, Int. Endocrin. J., 2002, 35, 30-36), diabetes mellitus no dependiente de la insulina (Molina *et al.*, Diabetes, 1990, 39, 260-265); trastornos vasculares; inflamación (Zhang *et al.*, Pain, 2001, 89, 265), artritis, hiperreactividad bronchial, asma, (Foster *et al.*, Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657, 397-404; Schini *et al.*, Am. J. Physiol., 1994, 267, H2483-H2490; Zheng *et al.*, J. Virol.,

1993, 67, 5786-5791); choque, septicemia (Beer *et al.*, Crit. Care Med., 2002, 30 (8), 1794-1798); síndrome de abstinencia de opiáceos (Salmon *et al.*, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358); tolerancia a la morfina (Menard *et al.*, J. Neurosci., 1996, 16 (7), 2342-2351); sofocos en hombres y mujeres (Chen *et al.*, Lancet, 1993, 342, 49; Spetz *et al.*, J. Urology, 2001, 166, 1720-1723); dermatitis alérgica (Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43 (3), 137-143); psoriasis; encefalitis, traumatismo cerebral, isquemia, ictus, epilepsia y enfermedades neurodegenerativas (Rohrenbeck *et al.*, Neurobiol. of Disease 1999, 6, 15-34); enfermedades cutáneas (Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), enrojecimiento cutáneo neurogénico, rubor de la piel y eritema; tinnitus (Herzog *et al.*, J. Membrane Biology, 2002, 189(3), 225); enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, (Hoffman *et al.* Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4) 414-422) y cistitis. De importancia particular es el tratamiento agudo o profiláctico de cefalea, que incluye migraña y cefalea en racimos.

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como ligandos para receptores CGRP, en particular antagonistas para receptores CGRP, procedimientos para su preparación, su uso en terapia, composiciones farmacéuticas que los comprenden y procedimientos de terapia que los usan.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:

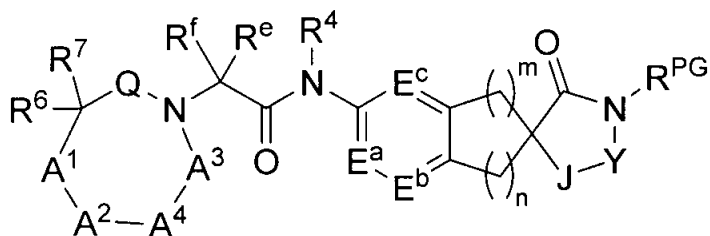


(I)

(en la que las variables A¹, A², A³, A⁴, m, n, J, Q, R⁴, E^a, E^b, E^c, R⁶, R⁷, R^e, R^f, R^{PG} e Y son tal como se describen en la presente memoria) que son antagonistas de los receptores CGRP y que son de utilidad en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que está implicado CGRP, tales como migraña.. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de tales enfermedades en las que está implicado CGRP.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



5

I

en la que

A¹ se selecciona de:

- 10 (1) -O-
 (2) -S(O)_v-,
 (3) -Si(OR^a)-alquilo C₁₋₄-, donde el alquilo está sustituido o no sustituido con 1-5 halo,
 (4) -Si(alquilo C₁₋₄)₂-, donde cada alquilo independientemente no está sustituido o está
 sustituido con 1-5 halo-,
 15 (5) -CR⁶R⁷-,
 (6) -N(R⁸)-,
 (7) -(C=O)-,
 (8) -C(R⁸)(R^a)-,
 (9) -C(N(R^b)-SO₂R^d)(R^a)-,
 20 (10) -C(N(R^b)(C=O)R^a)(R^a)-,
 (11) -C(N(R^b)(C=O)OR^a)(R^a)-,
 (12) -CR¹⁰R¹¹-, y
 (13) -N(R¹¹)-;

A² se selecciona de entre:

- 25 (1) -CR⁶R⁷-,
 (2) -CR¹⁰R¹¹-, y
 (3) -(C=O)-,

A³ se selecciona de entre:

- 30 (1) -CR⁶R⁷-,
 (2) -N(R⁸)-,
 (3) -CR¹⁰R¹¹-, y

165

(4) $-N(R^{11})-$; A^4 se selecciona de entre:

- 5
- (1) $-CR^6R^7-$,
 - (2) $-(C=O)-$,
 - (3) $-N(R^8)-$,
 - (4) $-CR^{10}R^{11}-$,
 - (5) $-N(R^{11})-$, y
 - (6) un enlace entre A^2 y A^3 ;

 E^a se selecciona de entre:

- 10
- (1) $-C(R^{5a})=$,
 - (2) $-N=$, y
 - (3) $-(N^+-O^-)=$;

 E^b se selecciona de entre:

- 15
- (1) $-C(R^{5b})=$,
 - (2) $-N=$, y
 - (3) $-(N^+-O^-)=$;

 E^c se selecciona de entre:

- 20
- (1) $-C(R^{5c})=$,
 - (2) $-N=$, y
 - (3) $-(N^+-O^-)=$;

Q se selecciona de entre:

- 25
- (1) $-(C=O)-$,
 - (2) $-SO_2-$,
 - (3) $-SO-$, y
 - (4) $-C(R^a)_2-$;

 R^4 se selecciona de entre:

- 30
- (1) hidrógeno,
 - (2) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 - (a) halo,
 - (b) $-cicloalquilo C_{3-6}$,
 - (c) $-CF_3$, y
 - (d) $-O-R^a$,
 - (3) $-cicloalquilo C_{3-6}$,
 - 35
 - (4) bencilo, y
 - (5) fenilo

 R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 (3) halo,
 (4) -OR^a, y
 5 (5) -CN;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 10 (a) halo,
 (b) -OR^a,
 (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
 (d) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo,
- 15 tienilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
- (I) halo,
 (ii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
 20 (iii) -OR^a,
 (iv) -NR^bR^c,
 (v) -CN, y
 (vi) oxo;
- (e) -CO₂R^a,
 25 (f) -C(=O)NR^bR^c,
 (g) -S(O)_vR^d,
 (h) -CN,
 (i) -NR^bR^c,
 (j) -N(R^b)C(=O)R^a,
 30 (k) -N(R^b)SO₂R^d,
 (l) -CF₃,
 (m) -O-CO₂R^d,
 (n) -O-(C=O)-NR^bR^c,
 (o) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c, y
 35 (p) -C(=O)R^a,
- (3) -cicloalquilo C₃₋₈, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) -alquilo C₁₋₄, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 halo, y
 (d) -OR^a,
- 5 (4) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
- 10 (a) halo,
 (b) -OR^a,
 (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
 (d) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 15 (i) halo,
 (ii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
 (iii) -OR^a,
- 20 (e) -CO₂R^a,
 (f) -C(=O)NR^bR^c,
 (g) -S(O)_vR^d,
 (h) -CN,
 (i) -NR^bR^c,
 (j) -N(R^b)C(=O)R^a,
- 25 (k) -N(R^b)SO₂R^d,
 (l) -O-CO₂R^d,
 (m) -O-(C=O)-NR^bR^c,
 (n) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c,
 (o) -C(=O)R^a,
- 30 (p) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
 (q) oxo;
- (5) halo,
 (6) -OR^a,
 (7) -CN,
 35 (8) -CO₂R^a,
 (9) -N(R^b)C(=O)R^a,
 (10) -NR^bR^c,

168

(11) $-C(=O)NR^bR^c$, y(12) $-O(C=O)R^a$;

5 o R^6 y R^7 y el átomo o átomos de carbono al que (a los que) están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, dioxolanilo, dioxanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiapiro, oxetanilo, tietanilo y tetrahidrotienilo, en los que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 15 (a) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (i) halo,
 - (ii) $-OR^a$,
 - (iii) -cicloalquilo C_{3-6} ,
 - (iv) $-CO_2R^a$,
 - (v) $-NR^bR^c$,
 - 20 (vi) $-S(O)_vR^d$,
 - (vii) $-C(=O)NR^bR^c$, y
 - (viii) fenilo,
- (b) -cicloalquilo C_{3-6} , estando el grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente condensado con el anillo, y estando el grupo cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre:
- (i) halo,
 - (ii) $-OR^a$,
 - (iii) -cicloalquilo C_{3-6} ,
 - 30 (iv) $-CO_2R^a$,
 - (v) $-NR^bR^c$,
 - (vi) $-S(O)_vR^d$,
 - (vii) $-C(=O)NR^bR^c$, y
 - (viii) fenilo,
- 35 (c) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, imidazolilo, furanilo, tetrahidrofurano,

169
 tiazolilo y oxazolilo, estando el fenilo o heterociclo opcionalmente condensado con el anillo, y dicho fenilo o heterociclo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:

- 5 (i) halo,
 (ii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
 (iii) -OR^a,
 (iv) -CO₂R^a,
 (v) -O(C=O)R^a,
 10 (vi) -CN,
 (vii) -NR^bR^c,
 (viii) oxo,
 (ix) -C(=O)NR^bR^c,
 (x) -N(R^b)C(=O)R^a,
 15 (xi) -N(R^b)CO₂R^a,
 (xii) -O(C=O)NR^bR^c, y
 (xiii) -S(O)_vR^d,
 (d) -OR^a,
 (e) -CO₂R^a,
 20 (f) -C(=O)NR^bR^c,
 (g) -S(O)_vR^d,
 (h) -CN,
 (i) halo,
 (j) -NR^bR^c,
 25 (k) -N(R^b)C(=O)R^a,
 (l) -N(R^b)SO₂R^d,
 (m) -O-CO₂R^d,
 (n) -O-(C=O)-NR^bR^c,
 (o) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c,
 30 (p) -C(=O)R^a, y
 (q) oxo;

R⁸ se selecciona independientemente de entre:

- 35 (1) hidrógeno,
 (2) -C(=O)R^a,
 (3) -CO₂R^a,
 (4) -S(=O)R^d,
 (5) -SO₂R^d,

120

- (6) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (7) $-alquilo\ C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 5
- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) $-cicloalquilo\ C_{3-6}$,
- (d) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho
- 10
- fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
- (i) halo,
- (ii) $-alquilo\ C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo, y
- 15
- (iii) $-OR^a$,
- (iv) $-NR^bR^c$,
- (v) $-C(=O)R^a$,
- (vi) $-CO_2R^a$, y
- (vii) oxo,
- 20
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- 25
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-CF_3$,
- (m) $-O-CO_2R^d$,
- (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- 30
- (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$, y
- (p) $-C(=O)R^a$,
- (8) $-cicloalquilo\ C_{3-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 35
- (a) halo,
- (b) $-CN$,
- (c) $-OR^a$, y
- (d) $-alquilo\ C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

5 o R⁷ y R⁸ y los átomos a los que están unidos se unen formando un anillo alquilo o heteroalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre N, O, y S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 10 (a) halo,
 (b) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre: halo, OR^a, CN y – C(=O)OR^a,
 (c) -OR^a, y
 (d) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre:

- 15 (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 20 (a) halo,
 (b) -OR^a,
 (c) -CN,
 (d) fenilo, y
 (e) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 (3) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

25 R¹¹ se selecciona independientemente del grupo constituido por:

fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo, azepinilo, azepanilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, cinolinilo,
 30 dibenzofuranilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotiopiranilsulfona, furilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, 4-oxonaftiridinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiridilo,
 35 2-oxoquinolinilo, piperidilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofurilo,

tetrahydroimidazopiridinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilsulfona, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo, triazolilo, isoxazolilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, oxetanilo, tetrahidrotiapiranilo, y tietanilo, donde R^{11} no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} ;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de entre:

(1) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) -cicloalquilo C_{3-6} ,
- (d) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:

(i) halo,

(ii) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo, y

(iii) $-OR^a$,

- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-CF_3$,
- (m) $-O-CO_2R^d$,
- (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$, y
- (p) $-C(=O)R^a$,

(2) -cicloalquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (a) halo,

- (b) -CN,
- (c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
- (d) -OR^a, y
- (e) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (i) -OR^a,
- (ii) halo,
- (iii) -CN, y
- (iv) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
- (3) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
- (d) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (i) halo,
- (ii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
- (iii) -OR^a,
- (e) -CO₂R^a,
- (f) -C(=O)NR^bR^c,
- (g) -S(O)_vR^d,
- (h) -CN,
- (i) -NR^bR^c,
- (j) -N(R^b)C(=O)R^a,
- (k) -N(R^b)SO₂R^d,
- (l) -O-CO₂R^d,
- (m) -O-(C=O)-NR^bR^c,
- (n) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c,
- (o) -C(=O)R^a, y
- (p) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- (4) halo,

124

- (5) oxo,
- (6) $-OR^a$,
- (7) $-CN$,
- (8) $-CO_2R^a$,
- 5 (9) $-C(=O)R^a$,
- (10) $-NR^bR^c$,
- (11) $-S(O)_vR^d$,
- (12) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (13) $-O-CO_2R^d$,
- 10 (14) $-N(R^b)CO_2R^d$,
- (15) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (16) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
- (17) $-SO_2NR^bR^c$,
- (18) $-N(R^b)SO_2R^d$,

15 o R^{15a} y R^{15b} y el/los átomo(s) al/a los que están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tietanilo y tetrahidrotienilo, en los que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

(a) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (i) halo,
- 25 (ii) $-OR^a$,
- (iii) -cicloalquilo C_{3-6} ,
- (iv) $-CO_2R^a$,
- (v) $-NR^bR^c$,
- (vi) $-S(O)_vR^d$,
- 30 (vii) $-C(=O)NR^bR^c$, y
- (viii) fenilo,

(b) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:

- (i) halo,

- (ii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
y
(iii) -OR^a,
- 5 (c) -OR^a,
(d) halo,
(e) -CO₂R^a,
(f) -C(=O)NR^bR^c,
(g) -S(O)_vR^d,
(h) -CN,
- 10 (i) -NR^bR^c,
(j) -N(R^b)C(=O)R^a,
(k) -N(R^b)SO₂R^d,
(l) -O-CO₂R^d,
(m) -O-(C=O)-NR^bR^c,
- 15 (n) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c, y
(o) -C(=O)R^a;

R^{PG} se selecciona independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
(2) -alquilo C₁₋₆ que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
- 20 (3) -CH₂OR^a,
(4) -CH₂-O-CH₂CH₂Si(CH₃)₃,
(5) -CH₂OP(=O)(OR^c)₂,
(6) -(CH₂)_k-fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que
se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 25 (a) halo,
(b) -OR^a,
(c) -CN, y
(d) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

J se selecciona independientemente de entre:

- 30 (1) =C(R^{16a})-,
(2) -CR¹⁷R¹⁸-,
(3) -C(=O)-, y
(4) -N(R^b)-;

Y se selecciona independientemente de entre:

- 35 (1) =C(R^{16b})-,
(2) -CR¹⁷R¹⁸-,
(3) -C(=O)-,

- (4) =N-, y
 (5) -N(R^{16b})-;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 5 (1) hidrógeno,
 (2) halo,
 (3) -OR^a,
 (4) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 10 (a) halo,
 (b) -OR^a,
 (c) -CN,
 (d) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidino, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 15 (i) -OR^a,
 (ii) halo,
 (iii) -CN,
 (iv) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- 20 (5) fenilo o heterociclo en el que heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidino, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 25 (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) -OR^a,
 (d) nitro,
 (e) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;
- 30

o R¹⁷ y R¹⁸ y el átomo al que están unidos se unen formando un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo que se selecciona de entre N, O, y S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

35

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
- (d) fenilo

5 R^{16a} y R^{16b} se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
- (d) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de:
imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo,
piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo,
isoxazolilo y morfolinilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido
o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno
independientemente de:

- (i) halo,
- (ii) -OR^a,
- (iii) -CN, y
- (iv) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,

- (3) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, isoxazolilo y morfolinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
- (d) -alquilo C₁₋₄, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
- (e) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 - (i) halo,
 - (ii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y

- (iii) $-OR^a$,
- (4) halo,
- (5) $-OR^a$,
- (6) $-CN$,
- 5 (7) $-CO_2R^a$,
- (8) $-NR^bR^c$, y
- (9) $-C(=O)NR^bR^c$;

o R^{16a} y R^{16b} y el/los átomo(s) al/a los que están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, dihidrofurano, dihidropirano, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, dihidrotienilo y dihidrotiopirano, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 15 (a) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- (iii) $-cicloalquilo C_{3-6}$,
- 20 (iv) fenilo o heterociclo, en el que heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo y morfolinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de
- 25 entre:
- (I) $-OR^a$,
- (II) halo,
- (III) $-CN$, y
- (IV) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido
- 30 con 1-6 halo,
- (v) $-CO_2R^a$,
- (vi) $-NR^bR^c$,
- (vii) $-S(O)_vR^d$,
- (viii) $-C(=O)NR^bR^c$,
- 35 (ix) $-N(R^b)CO_2R^a$, y
- (x) $-N(R^b)SO_2R^d$,

- (b) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo y morfolinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- (iii) $-CN$, y
- (iv) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- (c) halo,
- (d) $-S(O)_vR^d$,
- (e) $-OR^a$,
- (f) $-CN$,
- (g) $-C(=O)R^a$,
- (h) $-NR^bR^c$,
- (i) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (j) $-CO_2R^a$,
- (k) $-(NR^b)CO_2R^a$,
- (l) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (m) $-(NR^b)-(C=O)-NR^bR^c$,
- (n) óxido,
- (o) oxo, y
- (p) $-(NR^b)SO_2R^d$;

R^a se selecciona independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-7 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (a) halo,
- (b) $-O-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- (c) hidroxilo,
- (d) $-CN$, y
- (e) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

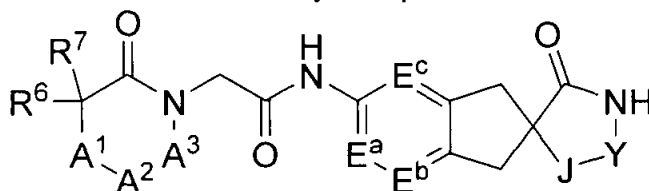
- 5
- (i) halo,
 - (ii) -O-alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 - (iii) -CN,
 - (iv) nitro,
 - (v) hidroxilo, y
 - (vi) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- 10
- (3) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 15
- (a) halo,
 - (b) -CN,
 - (c) -O-alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 - (d) nitro,
 - (e) hidroxilo, y
 - (f) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
- 20
- (4) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;
- R^b y R^c se seleccionan independientemente de entre:
- 25
- (1) hidrógeno,
 - (2) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-7 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 30
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -CN,
 - (d) -CO₂R^a,
 - (e) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 35
- (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - (iii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y

181

- (iv) nitro,
- (3) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- (d) $-cicloalquilo C_{3-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- (e) $-CN$, y
- (f) $-CO_2R^a$,
- (4) $-cicloalquilo C_{3-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo; o R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos se unen formando un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre N, O, y S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (a) halo,
- (b) $-OR^a$, y
- (c) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
- (d) fenilo;
- R^d se selecciona independientemente de entre:
- (1) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) $-CO_2R^a$,
- (d) $-CN$, y
- (e) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,

- (iii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
y
(iv) nitro,
- (2) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo,
5 pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo,
pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y
dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3
sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (a) halo,
10 (b) -OR^a,
(c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
(d) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo
(e) -CN, y
(f) -CO₂R^a, y
- 15 (3) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;
R^e y R^f se seleccionan independientemente de entre:
- (1) hidrógeno,
(2) -alquilo C₁₋₄, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
(3) fenilo, y
20 (4) bencilo
o donde R^e y R^f y el átomo al que están unidos se unen formando un anillo de 3, 4, 5 ó 6
miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo que se selecciona de entre N, O, y
S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho
anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada
25 uno independientemente de entre:
- (a) halo,
(b) -OR^a,
(c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
(d) fenilo;
- 30 m es 1, 2 ó 3;
n es 1, 2 ó 3;
v es 0, 1 ó 2;
k es 0, 1 ó 2;
- 35 y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

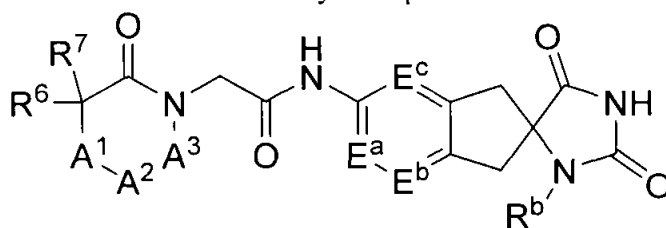
Una realización de la invención incluye compuestos de la fórmula Ia:



Ia

- en la que A¹, A², A³, J, Y, E^a, E^b, E^c, R⁶ y R⁷ son como se definen en la presente memoria;
 5 y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

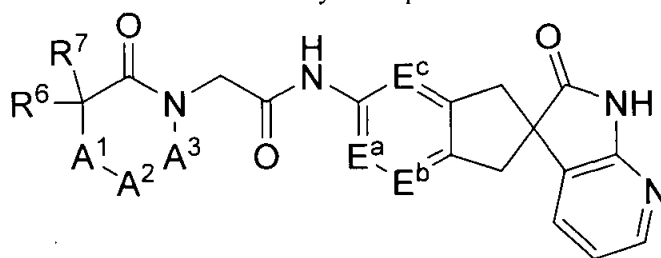
Otra realización de la invención incluye compuestos de la fórmula Ib:



Ib

- en la que A¹, A², A³, E^a, E^b, E^c, R^b, R⁶ y R⁷ son como se definen en la presente memoria;
 10 y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

Otra realización de la invención incluye compuestos de la fórmula Ic:



Ic

- en la que A¹, A², A³, E^a, E^b, E^c, R⁶ y R⁷ son como se definen en la presente memoria;
 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

En una realización de la presente invención A¹ se selecciona independientemente de entre::

- (1) -O-
 20 (2) -S(O)_v-,
 (3) -CR⁶R⁷-,
 (4) -N(R⁸)-,

(5) $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^b)(\text{C}=\text{O})\text{OR}^a)(\text{R}^a)-$,

(6) $-(\text{C}=\text{O})-$, y

(7) $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, en la que v , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c y R^{11} son como se definen en la presente memoria.

5 En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{O}-$.

En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{S}(\text{O})v-$, en la que v se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, en la que R^6 y R^7 se definen en la presente memoria.

10 En una realización de la presente invención A^1 es CH_2 .

En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{N}(\text{R}^8)-$, en la que R^8 se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{NH}-$.

15 En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{C}(\text{OR}^a)\text{H}-$, en la que R^a se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{C}(=\text{O})-$.

En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{C}(\text{NR}^{b\text{R}^c})\text{H}-$, en la que R^b y R^c se definen en la presente memoria.

20 En una realización de la presente invención A^1 es $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^b)(\text{C}=\text{O})\text{OR}^a)\text{H}-$, en la que R^a y R^b se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^2 se selecciona independientemente de entre:

(1) $-\text{CR}^6\text{R}^7-$,

25 (2) $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$, y

(3) $-(\text{C}=\text{O})-$, en la que R^6 , R^7 , R^{10} y R^{11} se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^2 es $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, en la que R^6 y R^7 son como se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^2 es $-\text{CH}_2-$.

30 En una realización de la presente invención A^2 es $-(\text{C}=\text{O})-$.

En una realización de la presente invención A^3 se selecciona independientemente de entre:

(1) $-\text{CR}^6\text{R}^7-$,

35 (2) $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$, y

(3) $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, en la que R^6 , R^7 , R^{10} y R^{11} se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^3 es $-CR^6R^7-$, en la que R^6 y R^7 se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^3 es $-CR^{10}R^{11}-$, en la que R^{10} y R^{11} se definen en la presente memoria.

5

En una realización de la presente invención A^4 se selecciona independientemente de entre:

- (1) $-CR^6R^7-$,
- (2) $-CR^{10}R^{11}-$,
- 10 (3) $-N(R^{11})-$;
- (4) $-N(R^8)-$, y
- (4) un enlace entre A^2 y A^3 , en la que R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} y R^{11} se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención A^4 es CH_2 .

15

En una realización de la presente invención A^4 es un enlace entre A^2 y A^3 .

En una realización de la presente invención E^a es $-C(R^{5a})=$, en la que R^{5a} se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención E^a es $-C(H)=$.

20

En una realización de la presente invención A^a es $-NH-$.

En una realización de la presente invención E^b es $-C(R^{5b})=$, en la que R^{5b} se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención E^b es $-C(H)=$.

En una realización de la presente invención E^b es $-NH=$.

25

En una realización de la presente invención E^c es $-C(R^{5c})=$, en el que R^{5c} se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención E^c es $-C(H)=$.

En una realización de la presente invención E^c es $-N=$.

30

En una realización de la presente invención Q es $-(C=O)-$.

En una realización de la presente invención R^4 se selecciona de entre: hidrógeno y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro.

En una realización de la presente invención R^4 es hidrógeno.

35

En una realización de la presente invención R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y halo.

1986

En una realización de la presente invención R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son hidrógeno.

En una realización de la presente invención R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre:

- 5 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de entre: halo, fenilo y -OR^a,
- (3) cicloalquilo C_{3-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro,
- 10 (4) fenilo o heterociclo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo, en el que heterociclo se define en la presente memoria,
- (5) halo,
- (6) -OR^a,
- (7) -NR^bR^c, y
- 15 (8) -O(C=O)R^a, donde R^a, R^b y R^c se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, OH y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro.

- En una realización de la presente invención R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, -NR^bR^c y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro, definiéndose R^b y R^c como se definen en la presente memoria.
- 20

En una realización de la presente invención R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro.

- 25 En una realización de la presente invención R^6 y R^7 son etilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-5 fluoro.

En una realización de la presente invención R^6 y R^7 son metilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 fluoro.

- En una realización de la presente invención R^6 y R^7 y el átomo de carbono al que están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, dioxolanilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo y piperidinilo, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-6 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 30

- 35 (1) alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de entre: halo y -OR^a,

- (2) fenilo o piridilo, donde el fenilo o piridilo están opcionalmente condensados con el anillo, y dicho fenilo y piridilo no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:: halo, $-OR^a$ y -alquilo C_{1-4} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro,
- 5 (3) halo, y
- (4) $-CO_2R^a$,
- donde R^a se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención R^8 se selecciona de entre: hidrógeno, -
 10 $C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^d$, y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro, donde R^a y R^d se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención R^8 se selecciona de entre: hidrógeno y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro.

En una realización de la presente invención R^8 es hidrógeno.

15 En una realización de la presente invención R^8 es metilo

En una realización de la presente invención R^8 y R^7 y los átomos a los que están unidos se unen formando un anillo alquilo o heteroalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre N, O, y S, en el que
 20 el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (1) halo,
- (2) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se
 25 seleccionan cada uno independientemente de entre: halo, OR^a , CN y $-C(=O)OR^a$,
- (3) $-OR^a$, y
- (4) alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, en el que R^a se define en la presente memoria.

30 En una realización de la presente invención R^{10} se selecciona de entre: hidrógeno y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con fluoro.

En una realización de la presente invención R^{10} es hidrógeno.

En una realización de la presente invención R^{11} se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por:

35 fenilo, furanilo, pirazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, tetrazolilo, tienilo, triazolilo e isoxazolilo, donde R^{11} no está sustituido o está sustituido con 1-5

sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} , en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención R^{11} es fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} , en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención R^{PG} se selecciona de entre: hidrógeno o alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 halo,

En una realización de la presente invención R^{PG} es metilo.

En una realización de la presente invención R^{PG} es hidrógeno.

En una realización de la presente invención J es $=C(R^{16a})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ o $-N(R^b)-$, en el que R^{16a} , R^{17} , R^{18} y R^b se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención J es $=C(R^{16a})-$, en el que R^{16a} se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención J es $-CR^{17}R^{18}-$, en la que R^{17} y R^{18} se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención J es $-CH_2-$.

En una realización de la presente invención J es $-N(R^b)-$, en la que R^b se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención J es $-N(CH_3)-$.

En una realización de la presente invención Y es $=C(R^{16b})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ o $-C(=O)-$, en la que R^{16b} , R^{17} y R^{18} se definen en la presente memoria.

En una realización de la presente invención Y es $=C(R^{16b})-$, en la que R^{16b} se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención Y es $-C(=O)-$.

En una realización de la presente invención R^{16a} y R^{16b} se seleccionan independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C_{1-4} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 fluoro, y
- (3) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, isoxazolilo y morfolinilo.

En una realización de la presente invención R^{16a} y R^{16b} y el átomo de carbono al que están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre fenilo, piridilo y pirimidinilo, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se

seleccionan cada uno independientemente de entre: halo, OR^a y -alquilo C₁₋₄, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 fluoro, donde R^a se define en la presente memoria.

En una realización de la presente invención R^{16a} y R^{16b} y el/los átomo(s) al/a los que están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre piridilo y pirimidinilo.

5

En una realización de la presente invención m es 1.

En una realización de la presente invención n es 1.

En una realización de la presente invención n es 2.

Debe entenderse que cuando una o más de las estructuras o subestructuras que se citan anteriormente citan sustituyentes múltiples que tienen la misma denominación, cada una de tales variables puede ser igual o diferente de cada una de las variables que se denominan de forma similar. Por ejemplo, si R⁸ se cita varias veces en una realización de la fórmula I, cada caso de R⁸ en la fórmula I puede ser independientemente cualquiera de las estructuras definidas para R⁸. La invención no queda limitada a las estructuras y subestructuras en las que cada R⁸ deba ser el mismo para una estructura dada. Lo mismo puede decirse con respecto a cualquier variable que aparece múltiples veces en una estructura o subestructura.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden presentarse en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales. Pueden presentarse centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros y diastereoisómeros ópticos posibles en mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos en el ámbito de esta invención. La presente invención se pretende que comprenda todas dichas formas isoméricas de estos compuestos.

Algunos de los compuestos que se describen en la presente memoria contienen enlaces olefinicos dobles y, a no ser que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

La presente invención incluye compuestos de fórmula I en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por deuterio.

También están incluidos en el alcance de la presente invención tautómeros de compuestos de fórmula I. Por ejemplo, compuestos que incluyen grupos carbonil -CH₂C(=O)- (formas ceto) pueden sufrir tautomería para formar grupos hidroxil -CH=C(OH)- (formas enol). Ambas formas, ceto y enol están incluidas en el alcance de la presente invención.

Tal como apreciarán los expertos en la técnica, no todos los sustituyentes R⁶ y R⁷ pueden formar una estructura anular. Además, incluso esos sustituyentes que pueden formar anillos pueden o no formar una estructura anular.

740

También como apreciarán los expertos en la técnica, halo o halógeno tal como se usan en la presente memoria se pretende que incluyan cloro, fluoro, bromo y yodo.

5 Tal como se usa en la presente memoria, "alquilo" se pretende que signifique estructuras lineales, ramificadas y cíclicas que no tienen enlaces dobles o triples carbono-carbono. Así, alquilo C₁₋₆ se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbono en una disposición lineal o ramificada. "Cicloalquilo" es un alquilo, parte o todo del cual forma un anillo de tres o más átomos. C₀ o alquilo C₀ se define para identificar la presencia de un enlace covalente directo.

10 El término "alquenilo" se refiere a estructuras lineales o ramificadas y a sus combinaciones, del número indicado de átomos de carbono, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, en las que el hidrógeno puede estar reemplazado por un doble enlace carbono-carbono adicional.

15 El término "alquenilo" se refiere a estructuras lineales o ramificadas y a sus combinaciones, del número indicado de átomos de carbono, que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

Tal y como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. El término "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se usa en la presente memoria excepto donde se indique, representa un sistema de anillo heterocíclico monocíclico estable de 4 a 8 miembros o bicíclico estable de 8 a 12 miembros que está saturado o insaturado, y que está formado por átomos de carbono y por de uno a seis heteroátomos que se seleccionan de entre el grupo constituido por N, O, S P y Si, y en el que los heteroátomos de nitrógeno, azufre y fósforo pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que suponga la creación de una estructura estable. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidina, cromano, dihidrofurano, dihidropirano, dioxano, dioxolano, hexahidroazepina, imidazolidina, imidazolidinona, imidazolina, imidazolinona, indolina, isocromano, isoindolina, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, morfolinona, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, oxetano, 2-oxohexahidroazepina, 2-oxopiperazina, 2-oxopiperidina, 2-oxopirrolidina, piperazina, piperidina, pirano, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, quinuclidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tiomorfolina, tiazolina, tiazolidina, tiomorfolina y sus N-óxidos.

35 El término "heteroarilo", tal y como se usa en la presente memoria, salvo cuando se indique, representa un sistema de anillo heterocíclico estable de 5 a 7 miembros monocíclico o estable de 9 a 10 miembros bicíclico condensado que contiene un anillo aromático, cualquiera de

yal

dichos anillos puede estar saturado, tal como piperidinilo, parcialmente saturado, o insaturado, tal como piridinilo, y que consiste en átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O, S, P y Si, y en el que los heteroátomos nitrógeno, azufre y fósforo pueden estar parcialmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar

5 opcionalmente cuaternizado, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que suponga la creación de una estructura estable. Ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, bencimidazol, bencisotiazol, bencisoxazol, benzofurano,

10 benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol y N-óxidos de los mismos.

15 El término "alcoxi" tal como un alcoxi C₁-C₆, se pretende que incluya grupos alcoxi de desde 1 a 6 átomos de carbono de configuración lineal, ramificada y cíclica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico cabal, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres

20 humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, que corresponde a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

Tal como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados en los que el compuesto principal se modifica formando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales

25 de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto principal que se forma, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las que se derivan de ácidos

30 inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales que se preparan a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

35 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico,

canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico p-toluenosulfónico y similares. En un aspecto de la invención, las sales son de ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, tal como se usa en la presente memoria, las referencias a los compuestos de la fórmula I se pretende que también incluyan las sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplificación de la invención es el uso de los compuestos que se describen en los Ejemplos y en la presente memoria. Compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona de entre el grupo constituido por los compuestos que se describen en los Ejemplos más adelante y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus diastereoisómeros individuales.

Los presentes compuestos son útiles en un procedimiento de antagonismo de los receptores CGRP en un paciente tal como un mamífero que necesite dicho antagonismo que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al uso de los compuestos que se describen en la presente memoria como antagonistas de los receptores CGRP. Además de los primates, especialmente los seres humanos, puede tratarse una variedad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento, control, mejora, o reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno en el que está implicado el receptor CGRP en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto que es un antagonista de los receptores CGRP.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para el antagonismo de la actividad de los receptores CGRP en seres humanos y animales que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico.

El sujeto tratado en los presentes procedimientos es generalmente un mamífero, por ejemplo un ser humano, hombre o mujer, en el que se desea una actividad de antagonismo de los receptores CGRP. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir la cantidad del compuesto de que se trata que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional de la salud. Tal como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" se refiere tanto al tratamiento como a la prevención o tratamiento profiláctico de las afecciones mencionadas, en particular en un paciente que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno.

El término "composición" tal como se usa en la presente memoria se pretende que englobe un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte de forma directa o indirecta de la

combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término referido a la composición farmacéutica, se pretende que englobe un producto que comprende el/los ingrediente(s) activo(s), y el/los ingrediente(s) inerte(s) que conforman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de

5 complejos o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que

10 el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

La presente invención incluye en su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto deseado. Así, en los

15 procedimientos de tratamiento de la presente invención, los términos "administración de" o "administrar un" compuesto incluirán el tratamiento de los diversos estados patológicos descritos con el compuesto descrito de forma específica o con un compuesto que puede no describirse de modo específico, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de

20 derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Los metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas tras la introducción de compuestos de esta invención en el medio biológico.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como antagonistas de la actividad de los receptores CGRP puede demostrarse gracias a metodología conocida en la técnica. La inhibición de la unión de ^{125}I -CGRP a los receptores y el antagonismo funcional de los receptores CGRP se determinaron de la forma siguiente:

25

ENSAYO DE UNIÓN DE RECEPTORES NATIVOS: Se llevó a cabo la unión de ^{125}I -CGRP a receptores de membranas de células SK-N-MC esencialmente como se ha descrito (Edvinsson *et al.* (2001) *Eur. J. Pharmacol.* **415**, 39-44. En resumen, se incubaron

30 membranas (25 μg) en 1 ml de tampón de unión [HEPES 10 mM, a pH 7,4, MgCl_2 5 mM y albúmina de suero bovino (BSA) al 0,2%] que contenía ^{125}I -CGRP 10 pM y antagonista. Tras la incubación a temperatura ambiente durante 3 horas, se terminó el ensayo filtrando a través de placas con filtro de fibra de vidrio GFB (Perkin Elmer) que se habían bloqueado con polietilenimina al 0,5% durante 3 horas. Los filtros se lavaron tres veces con tampón de ensayo

35 helado (HEPES 10 mM, pH 7,4 y MgCl_2 5 mM), después las placas se secaron al aire. Se añadió líquido de centelleo (50 μl) y se contó la radioactividad en una Topcount (Packard Instrument).

El análisis de los datos se realizó usando Prism y la K_i se determinó usando la ecuación de Cheng–Prusoff (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* **22**, 3099-3108).

RECEPTOR RECOMBINANTE:: Se subclonó CL humano (número de acceso de Genbank L76380) en el vector de expresión pIRESHyg2 (BD Biosciences Clontech) en forma de un fragmento 5'NheI y 3'PmeI. Se subclonó RAMP1 humano (número de acceso de Genbank AJ001014) en el vector de expresión pIRESpuo2 (BD Biosciences Clontech) en forma de un fragmento 5'NheI y 3'NotI. Se cultivaron células HEK 293 (células de riñón embrionario humano; ATCC #CRL-1573) en DMEM con 4,5 g/l de glucosa, piruvato sódico 1 mM y glutamina 2 mM suplementada con suero bovino fetal al 10% (FBS), 100 unidades/ml penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin, y se mantuvieron a 37°C y humedad del 95%. Las células se subcultivaron mediante tratamiento con tripsina al 0,25% con EDTA al 0,1% en HBSS. Se logró la generación de una línea celular estable por contranfección de 10 µg de ADN con 30 µg de Lipofectamina 2000 (Invitrogen) en matraces de 75 cm². Las construcciones de expresión de receptor CL y RAMP1 se cotransfectaron en cantidades iguales. Veinticuatro horas después de la transfección las células se diluyeron y se añadió medio selectivo (medio de cultivo + 300 µg/ml de higromicina y 1 µg/ml puomicina) al día siguiente. Se generó una línea celular clonada mediante deposición de células únicas utilizando una FACS Vantage SE (Becton Dickinson). El medio de crecimiento se ajustó a 150 µg/ml de higromicina y 0,5 µg/ml de puomicina para la propagación celular.

ENSAYO DE UNIÓN A RECEPTOR RECOMBINANTE: Se lavaron células que expresan el receptor CL recombinante humano /RAMP1 con PBS y se recolectaron en un tampón de recolección que contenía HEPES 50 mM, EDTA 1 mM e inhibidor de proteasa Complete (Roche). La suspensión celular se disgregó con una batidora de laboratorio y se centrifugó a 48.000 g para aislar las membranas. Los sedimentos se volvieron a suspender en tampón de recolección más sacarosa 250 mM y se almacenaron a -70°C. Para los ensayos de unión, se incubaron 20 µg de membranas en 1 ml de tampón de unión (HEPES 10 mM, a pH 7.4, MgCl₂ 5 mM y BSA al 0,2%) durante 3 horas a temperatura ambiente que contenía ¹²⁵I-hCGRP 10 pM (GE Healthcare) y antagonista. El ensayo se terminó filtrando a través de placas de 96 pocillos con filtro de fibra de vidrio GFB (Perkin Elmer) que se habían bloqueado con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron 3 veces con tampón de ensayo helado (HEPES 10 mM, a pH 7,4 y MgCl₂ 5 mM). Se añadió fluido de centelleo y las placas se contaron en una Topcount (Packard). Se determinó la unión no específica y se realizó el análisis de los datos con la constante de disociación aparente (K_i) que se determinó usando un ajuste de los mínimos cuadrados no lineal ajustando los datos de CPM unidos a la siguiente ecuación:

$$Y_{obs} = \frac{(Y_{max} - Y_{min})(\%I_{max} - \%I_{min} / 100) + Y_{min} + (Y_{max} - Y_{min})(100 - \%I_{max} / 100)}{1 + ([Fármaco] / K_i (1 + [Radiomarcador] / K_d))^{nH}}$$

donde Y es CPM unido observado, $Y_{\max}$ es el recuento unido total, $Y_{\min}$ es el recuento de unión no específica ($Y_{\max} - Y_{\min}$) es el recuento unido específico, % $I_{\max}$ es la inhibición porcentual máxima, % $I_{\min}$ es la inhibición porcentual mínima, radiomarcador es la sonda, y la K_d es la constante de disociación aparente del radioligando para el receptor según se determina mediante experimentos de saturación Hot.

5 ENSAYO FUNCIONAL DE RECEPTORES RECOMBINANTES: Las células se sembraron en placas en medio de cultivo completo a 85.000 células/pocillo en placas de 96-pocillos recubiertas de poli-D-lisina (Corning) y se cultivaron durante ~ 19 horas antes del ensayo. Las células se lavaron con PBS y después se incubaron con inhibidor durante 30 minutos a 37°C y una humedad del 95% en medio Cellgro Complete Serum-Free/Low-Protein
10 (Mediatech, Inc.) con L-glutamina y 1 g/l de BSA. Se añadió isobutil-metilxantina a las células a una concentración de 300 μ M y se incubó durante 30 minutos a 37°C. Se añadió α -CGRP humano a las células a una concentración de 0,3 nM y se dejó incubar a 37°C durante 5 minutos. Después de la estimulación de α -CGRP las células se lavaron con PBS y se procesaron para la
15 determinación de AMPc utilizando el procedimiento de ensayo en dos etapas de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante (sistema de ensayo de detección directa de AMPc SPA; RPA 559; GE Healthcare). Se representaron las curvas de respuesta en función de la dosis y se determinaron los valores de CI_{50} a partir de un ajuste logístico de 4 parámetros según se define mediante la ecuación $y = ((a-d)/(1+(x/c)^b) + d$, donde y = respuesta, x = dosis, a = respuesta
20 máxima, d = respuesta por minutos, c = punto de inflexión y b = pendiente.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos presentaban actividad como antagonistas del receptor CGRP en los ensayos mencionados anteriormente, generalmente con un valor de K_i o de CI_{50} inferior a aproximadamente 50 μ M. Dicho resultado indica la actividad intrínseca de los compuestos que se usan como antagonistas de los receptores CGRP.

25 La capacidad de los compuestos de la presente invención de actuar como antagonistas de CGRP los hace agentes farmacológicos útiles para trastornos en los que está implicado el CGRP en los seres humanos y animales, pero de forma particular en los seres humanos.

Los compuestos de la presente invención son de utilidad en el tratamiento,
30 prevención, mejora, control o reducción del riesgo de una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: cefalea; migraña; cefalea en racimos; cefalea de tipo tensional crónica; dolor; dolor crónico; inflamación neurogénica y dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor ocular; dentalgia; diabetes; diabetes sacarina no insulino dependiente; trastornos vasculares; inflamación; artritis; hiperreactividad bronquial, asma; choque; septicemia; síndrome de abstinencia de
35 opiáceos; tolerancia a la morfina; sofocos en hombres y mujeres; dermatitis alérgica; psoriasis; encefalitis; traumatismo cerebral; epilepsia; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades de la piel; enrojecimiento cutáneo neurogénico, rubor de la piel y eritema; enfermedad inflamatoria

796

del intestino, síndrome de intestino irritable, cistitis; y otras afecciones que pueden tratarse o prevenirse mediante antagonismo de los receptores CGRP. De importancia particular es el tratamiento agudo o profiláctico de cefalea, que incluye migraña y cefalea en racimos.

5 Los presentes compuestos además son de utilidad en un procedimiento para la prevención, tratamiento, control, mejora, o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones incluidos en la presente memoria.

Los presentes compuestos además son de utilidad en un procedimiento para la prevención, tratamiento, control, mejora, o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente combinados con otros agentes.

10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse combinados con otro u otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora, o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para los que los compuestos de la fórmula I o los otros fármacos puedan ser de utilidad, donde la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cualquiera de los dos fármacos solos. Dichos otro(s) fármaco(s) pueden administrarse, por la vía
15 y en la cantidad que habitualmente se usan con ellos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la fórmula I. Cuando se usa un compuesto de la fórmula I de forma simultánea con otro u otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la fórmula I. Sin embargo, el tratamiento combinado puede incluir también tratamientos en los que se administran el
20 compuesto de la fórmula I y otro u otros fármacos con pautas diferentes que se solapan. También se contempla que, cuando se usan combinados con otro u otros ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos pueden usarse en dosis menores que cuando cada uno se usa de forma individual. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen otro u otros ingredientes
25 activos, además de un compuesto de la fórmula I.

Tales combinaciones incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro compuesto activo, sino también con otros dos o más compuestos activos. Del mismo modo, los compuestos de la presente invención pueden usarse combinados con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora, o reducción del
30 riesgo de las enfermedades o afecciones para los que son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos se pueden administrar por la vía y en la cantidad que se usan habitualmente con ellos, de forma simultánea o secuencia con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención de forma simultánea con otro u otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos
35 además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que contengan otro u otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

La relación en peso entre el compuesto de la presente invención y el/los otro(s) ingrediente(s) activos(s) puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. De forma general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso entre el compuesto de la presente invención y el otro agente generalmente variará desde aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, o desde aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y los otros ingredientes activos generalmente también estará dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, concurrente, o posterior a la administración del/de los otro(s) agente(s), y por vías de administración iguales o diferentes.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección o implante subcutáneos), mediante pulverización inhalable, por vías de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y pueden formularse solos o juntos, en formulaciones monodosis que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, los compuestos de la invención son eficaces para su uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse de forma conveniente en forma monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos notorios la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones soluciones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos tal como se refleja en la presente memoria que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

En el tratamiento, prevención, control, mejora, o reducción del riesgo de afecciones que requieren antagonismo de la actividad del receptor CGRP un nivel de dosis apropiado generalmente será aproximadamente de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosis adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg al día, aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg

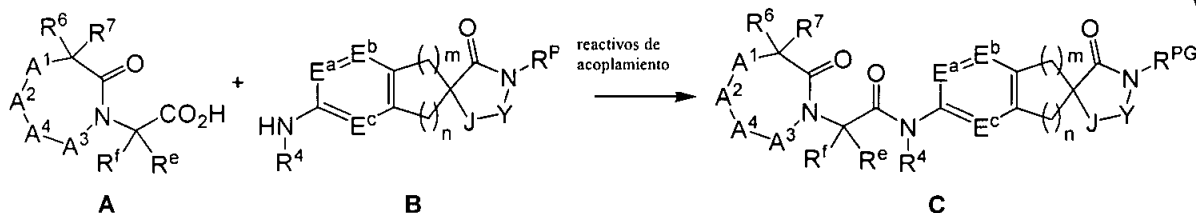
al día, o aproximadamente de 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse con una posología de 1 a 4 veces al día, o puede administrarse una o dos veces al día.

En el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de cefalea, migraña, cefalea en racimos, u otras enfermedades para las que están indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando se administran los compuestos de la presente invención con una dosis diaria desde aproximadamente 0,1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, administrados en forma de una única dosis diaria o en dosis fraccionadas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación mantenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de aproximadamente 1,0 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos, o desde aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será desde aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Esta posología puede ajustarse proporcionando la respuesta terapéutica óptima.

En los siguientes Ejemplos se ilustran varios procedimientos para la preparación de los compuestos de esta invención. Los materiales iniciales se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o tal como se ilustran en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con el Esquema 1 y ejemplos específicos, o sus modificaciones, usando materiales iniciales y reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible usar variantes que son en sí mismas conocidas para las personas de experiencia ordinaria en esta técnica pero que no se mencionan en detalle.

ESQUEMA 1



5 El Esquema 1 ilustra la estrategia general para preparar los compuestos de la presente invención acoplando un intermedio ácido carboxílico (A) con una amina (B) dando la amida producto deseada C. Se pueden acoplar diversos intermedios ácido carboxílico tales como los descritos en la presente memoria (*vide infra*), con diversas aminas para dar los compuestos de la presente invención. Existen muchas estrategias conocidas para efectuar dicha química de

10 acoplamiento, incluyendo el uso de reactivos de acoplamiento, tales como EDC con HOBT, PyBOP, HATU, CDI y similares. De forma alternativa, el ácido carboxílico A se puede activar como un cloruro o un anhídrido de ácido, por ejemplo, para facilitar la reacción con la amina de interés. La activación de la amina B, por ejemplo, como la amida de aluminio correspondiente que se puede hacer reaccionar con un derivado éster de ácido carboxílico A, también puede ser

15 una estrategia útil en casos en los que la amina es relativamente poco reactiva. En algunos casos, se pueden emplear diversas estrategias con grupos protectores familiares para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica para permitir la preparación de un compuesto particular de la presente invención.

Se sobreentiende que también pueden usarse metodologías alternativas en la

20 síntesis de estos intermedios clave. Por ejemplo, pueden utilizarse secuencias de reacción racémicas, seguidas de separaciones quirales en las etapas apropiadas proporcionando compuestos de la presente invención. La elección exacta de reactivos, disolventes, temperaturas, y otras condiciones de reacción, depende de la naturaleza del producto que se pretenda. En algunos casos, pueden usarse estrategias de grupos protectores apropiados.

25 En algunos casos, el producto intermedio puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante manipulación de los sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis que son conocidas habitualmente por los expertos en la técnica.

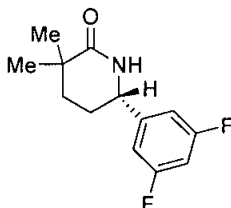
En algunos casos, puede variarse el orden de la realización los esquemas de

30 reacción anteriores para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Además, pueden emplearse diversas estrategias de grupos protectores para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que

200

la invención pueda entenderse de forma más completa. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no deberían interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

INTERMEDIO 1



(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-2-ona

Etapas A. 2,2-Dimetilpentandioato dimetílico

A una solución de 3,3-dimetildihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (20,0 g, 141 mmol) en MeOH (140 ml), a temperatura ambiente y en una corriente constante de nitrógeno, se añadió TMSCl (7,64 g, 70,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a 60°C durante 3,25 horas, antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después a vacío antes de diluir con éter dietílico (200 ml) y agua (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron después con 100 ml, individualmente, con cada una de las siguientes soluciones acuosas: NaOH 1 M, HCl 1 M, agua, salmuera semisaturada y salmuera saturada. Las fases orgánicas se secaron después sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS: $m/z = 189$ (M + 1).

Etapas B. Ácido 5-metoxi-4,4-dimetil-5-oxopentanoico

A una solución de 2,2-dimetilpentandioato dimetílico de la Etapa A (25,4 g, 135 mol) en MeOH (150 ml), THF (100 ml) y agua (100 ml), se añadió carbonato potásico (36,2 g, 262 mmol). Esta solución bifásica se dejó agitar durante 68 horas, a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se había completado aproximadamente al 50%. Los disolventes se eliminaron cuidadosamente a vacío de tal forma que no se evaporaran los materiales iniciales. La fase acuosa se diluyó con agua (266 ml) y después se extrajo con éter dietílico hasta que no se detectó MP adicional en la fase acuosa. La fase acuosa se acidificó mediante la adición de HCl 6 M (95 ml), y después se saturó con NaCl. Esta fase acuosa se extrajo una vez con éter dietílico (250 ml). Esta fase en éter se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 175$ (M + 1).

Etapas C. 5-[Metoxi(metil)amino]-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo

- A una solución de ácido 5-metoxi-4,4-dimetil-5-oxopentanoico de la Etapa B (7,00 g, 40,2 mmol), en DCM, se añadió DMF (0,1 ml), seguido de la lenta adición de cloruro de oxalilo (5,00 g, 39,4 mmol) durante 33 minutos, tiempo durante el cual el matraz de reacción se mantuvo en una corriente constante de nitrógeno seco. Se continuó agitando en una leve
- 5 corriente de nitrógeno seco durante una hora más, tiempo durante el cual disminuyó la velocidad de desprendimiento de dióxido de carbono. Este cloruro de ácido se transfirió después mediante una cánula a un matraz de base redonda de 500 ml, enfriado a 0°C, que ya contenía clorhidrato de *N*-metoximetanamina (5,76 g, 59,1 mmol) y trietilamina (15,9 g, 158 mmol). Quince minutos después de completar la adición del cloruro de ácido, se retiró el baño de hielo y la reacción se
- 10 dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (100 ml) para precipitar parte del clorhidrato de trietilamina, que se filtró y se lavó con más éter dietílico. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron después con HCl 1 M (100 ml x 2), NaOH 1 M (100 ml), agua (100 ml), salmuera semisaturada (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). Las fases orgánicas se secaron después sobre sulfato sódico, se filtraron y se
- 15 concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS: $m/z = 218 (M + 1)$.

Etapa D. 5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo

- A una solución de 5-[metoxi(metil)amino]-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo
- 20 de la Etapa C (4,68 g, 21,6 mmol) en THF (46,8 ml), enfriada a 0°C, se añadió bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (65 ml, 0,5 M en THF, 32,3 mmol) durante 30 minutos. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual no se observó progreso adicional de la reacción. Se añadió más bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (50 ml, 0,5 M en THF, 25,0 mmol) durante 30 minutos. Después de 3 horas a 0°C, la reacción se inactivó
- 25 mediante la adición rápida de una solución fría (0°C) de EtOH (71 ml) y HCl concentrado (5,0 ml). La reacción se diluyó después con agua (200 ml) y éter dietílico (400 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (200 ml x 3) y salmuera (100 ml), después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a vacío proporcionando un residuo. Este residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:hexanos –
- 30 50:50 a 100:0, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 239 (M - 31(\text{MeO}))$.

Etapa E. (5*S*)-5-[(*S*)-*tert*-Butilsulfinil]amino}-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpentanoato de metilo

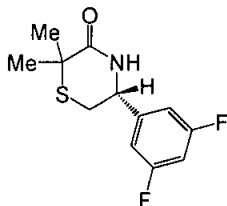
- A una solución de 5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo de
- 35 la Etapa D (500 mg, 1,85 mmol) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (336 mg, 2,78 mmol) en THF (6,5 ml), se añadió tetraetóxido de titanio (616 mg, 2,52 mmol). El recipiente de reacción se selló rápidamente y se introdujo en un baño a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar a

temperatura ambiente se conectaron un septo y una admisión de nitrógeno antes de enfriar a 0°C. Después se añadió borohidruro sódico (191 mg, 5,05 mmol) y se observó que se había completado la reacción después de 15 minutos. Después se añadió lentamente alcohol metílico hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se diluyó después con salmuera saturada (6,5 ml) mientras se sometía a agitación rápida. La suspensión resultante se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc según fue necesario. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:hexanos – 10:90 a 70:30, proporcionando el compuesto del título que contenía aproximadamente 12% del éster etílico correspondiente. MS: $m/z = 376$ ($M + 1$).

Etapas F. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-2-ona

Una solución de (5S)-5-[[*(S)*-*tert*-butilsulfinil]amino]-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpentanoato de metilo de la Etapa E (300 mg, 0,800 mmol) en MeOH (16 ml) se enfrió a 0°C. Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno (anhidro) a través de esta solución fría durante aproximadamente 30 segundos, después de lo cual el recipiente de reacción se selló y se dejó reposar en el baño de hielo durante 15 minutos. Después se burbujeó nitrógeno seco a través de la solución durante 30 minutos, antes de eliminar el disolvente a vacío. Se añadió más MeOH (~50 ml) y después se eliminó a vacío. Después de disolver en un tercio del volumen de MeOH (16 ml), se introdujo trietilamina (323 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico (50 ml) y HCl 1 M (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con más HCl 1 M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La solución en éter se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título, que pudo usarse sin purificación adicional. MS: $m/z = 240$ ($M + 1$).

INTERMEDIO 2



(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetiltiomorfolin-3-ona

Etapas A. Ácido 2-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]tio}-2-metilpropanoico

A una solución de bromuro de 3,5-difluorofenacilo (845 mg, 3,60 mmol) en THF (12 ml) y agua (12 ml) se añadió bicarbonato sódico (317 mg, 3,78 mmol) y ácido 2-mercaptoisobutírico (432 mg, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,0 hora en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml) y HCl 1 M (15 ml). La fase orgánica después se lavó con 20 ml de salmuera saturada. Las fases orgánicas se secaron después sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS: $m/z = 229$ (M – CO₂H).

10 Etapla B. 2-{[2-(3,5-Difluorofenil)-2-oxoetil]tio}-2-metilpropanoato de metilo

A una solución de ácido 2-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]tio}-2-metilpropanoico de la Etapa A (400 mg, 1,46 mmol) en MeOH (3 ml), se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en hexanos) hasta que persistió el color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante veinte minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con éter (30 ml) y agua (10 ml). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico al 5% y después con salmuera saturada. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a vacío proporcionando un residuo. Este residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:hexanos – 40:60 a 90:10, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 229$ (M – CO₂Me).

20 Etapla C. 2-{[(2R)-2-[(*terc*-Butilsulfinil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)etil]tio}-2-metilpropanoato de etilo

A 2-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]tio}-2-metilpropanoato de metilo de la Etapa B (500 mg, 1,74 mmol) se añadió (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (254 mg, 2,09 mmol) en una corriente constante de nitrógeno. Los reactivos se disolvieron en THF (17 ml), y a la mezcla anterior se añadió etóxido de titanio (796 mg, 3,49 mmol). La reacción se selló y se agitó a 60°C durante 15 horas. La reacción se había completado según se determinó mediante análisis por LCMS y se observó transesterificación. La reacción se enfrió gradualmente a 0°C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió borohidruro sódico (132 mg, 3,49 mmol). La reacción se completó después de quince minutos según indicaba el análisis por LCMS. La reacción se inactivó después de veinte minutos más de agitación con metanol hasta que terminó el desprendimiento de gas. Se añadió salmuera saturada (30 ml) con agitación vigorosa y la suspensión resultante se filtró a través de Celite y se lavó con alícuotas de acetato de etilo. La fase orgánica después se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se concentró a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:hexanos – 20:80 a 75:25,

proporcionando el compuesto del título (que contenía 10% del diaestereoisómero no deseado).
MS: $m/z = 408$ ($M + 1$).

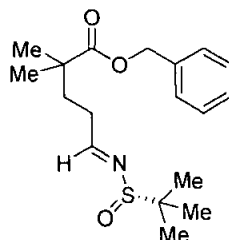
701

Etapa D. (5*R*)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetiltiomorfolin-3-ona

5 A una solución de 2-{[(2*R*)-2-[(*tert*-butilsulfinil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)etil]tio}-2-metilpropanoato de metilo de la Etapa C (428 mg, 1,09 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada a 0°C, se añadió gas HCl anhidro durante 1 minuto. La reacción se selló y se dejó reposar a 0°C durante quince minutos, después de lo cual se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante veinte minutos. La reacción se concentró a vacío. Se añadió más MeOH (30
10 ml) y se concentró de nuevo a vacío. Esto se repitió con otra adición de MeOH y trietilamina (440 mg, 4,35 mmol). Al residuo resultante se añadió tolueno (10 ml) y trietilamina (440 mg, 4,35 mmol). Se conectó un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 115°C. Después de una semana agitando, se determinó que la reacción se había completado al 90% mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se lavó individualmente con 20 ml de cada una de las siguientes soluciones
15 acuosas: HCl 1 M (dos veces), agua, y salmuera saturada. La fase orgánica se secó después sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH:CH₂Cl₂ – 1:99 a 5:95, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 258$ ($M + 1$).

20

INTERMEDIO 3



5-[(*S*)-*tert*-Butilsulfinil]imino}-2,2-dimetilpentanoato de bencilo

Etapa A. 2,2-Dimetilpent-4-enoato de bencilo

25 A una mezcla de K₂CO₃ (1,58 g, 11,5 mmol), ácido 2,2-dimetilpent-4-enoico (1,30 g, 10,1 mmol) y DMF (8,1 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,40 g, 8,19 mmol) lentamente durante 15 minutos. Después de 4 horas, la mezcla se diluyó con una mezcla de agua (80 ml) y éter dietílico (80 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con 80 ml de bicarbonato sódico acuoso al 5%, sulfato de cobre saturado, agua ligeramente ácida, salmuera
30 semisaturada y después salmuera saturada. Las fases orgánicas se secaron después sobre sulfato

sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS: $m/z = 219 (M + 1)$.

Etapas B. 5-Hidroxi-2,2-dimetilpentanoato de bencilo

- 5 A una solución de 2,2-dimetilpent-4-enoato de bencilo (5,74 g, 26,3 mmol, preparado de acuerdo con la Etapa A) en THF (100 ml) se añadió una solución de 9-BBN (63,1 ml, 31,6 mmol, 0,5 M en THF) durante 20 minutos, en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 17 horas. Después se añadió una solución acuosa de acetato sódico (7,3 g, 89 mmol, en 18 ml de agua) seguida de la lenta adición de peróxido de
- 10 hidrógeno acuoso (18 ml, solución al 30% en peso) con refrigeración ocasional en un baño a 0°C. Esta mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, antes de extraer con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada. La fase orgánica se secó después sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de
- 15 MeOH:DCM – 1:99 a 10:90, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 237 (M + 1)$.

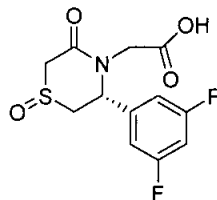
Etapas C. 2,2-Dimetil-5-oxopentanoato de bencilo

- A una solución a -78°C de cloruro de oxalilo (4,80 g, 37,8 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DMSO (5,91 g, 75,6 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Después de 25
- 20 minutos más de agitación, se añadió una solución a -78°C de 5-hidroxi-2,2-dimetilpentanoato de bencilo (4,06 g, 17,2 mmol, Etapa B) en DCM (200 ml) mediante una cánula durante 75 minutos. Después de agitar durante 30 minutos más, se añadió trietilamina (13,9 g, 137 mmol) lentamente durante 25 minutos. El baño de refrigeración se dejó calentar, mientras la reacción se agitaba durante 18 horas más. Después se eliminó el disolvente de reacción a vacío, y el residuo
- 25 se disolvió en una mezcla de éter dietílico y agua (que contenía suficiente HCl para mantenerse ácida). Las fases orgánicas se secaron después sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (3,67 g), que se usó sin purificación adicional.

Etapas D. 5-[(S)-terc-Butilsulfinil]imino-2,2-dimetilpentanoato de bencilo

- 30 A una mezcla de 2,2-dimetil-5-oxopentanoato de bencilo (1,06 g, 4,54 mmol, Etapa C) y CuSO₄ anhidro (1,59 g, 9,98 mmol) en DCM (10 ml) se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,550 g, 4,54 mmol). Esta mezcla se agitó durante 22 horas, antes de filtrar a través de una capa de Celite. Se usó más DCM para lavar el Celite. Los compuestos orgánicos combinados se concentraron a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante
- 35 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH:DCM – 0,5:99,5 a 1,5:98,5, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 338 (M + 1)$.

INTERMEDIO 4



(isómero sulfóxido mayoritario)

Ácido [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético (isómero sulfóxido mayoritario)

5 Etapas A. [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de bencilo

A una solución a 0°C de (5R)-5-(3,5-difluorofenil)tiomorfolin-3-ona (247 mg, 1,08 mmol, preparado de forma análoga al Intermedio 2) en THF (8,0 ml) se añadió hidruro sódico (38 mg, 1,5 mmol, 95% en peso). Después de 5 minutos, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez hubo terminado el desprendimiento de gas hidrógeno, según se determinó mediante un burbujeador de aceite, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, antes de introducir acetato de bencilo (272 mg, 1,19 mmol). Después de 5 minutos, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 15 horas. El grueso del THF se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó después con agua y éter. La fase acuosa se extrajo una vez con éter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. La fase orgánica se secó después sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH:DCM – 0,5:99,5 a 5:95, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 378 (M + 1)$.

20 Etapas B. [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de bencilo

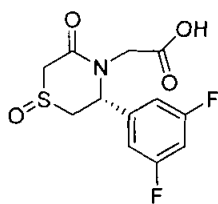
A una solución de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de bencilo (151 mg, 0,399 mmol, de la Etapa A.) en MeOH (10 ml) se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (30 gotas, ~0,8 ml, 30% en peso), y HCl acuoso (5 gotas, HCl 3 M). Esta mezcla se calentó después a 40°C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el grueso del MeOH se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre 50 ml de agua y 100 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc – 1:1 a EtOAc al 100%, proporcionando 24,5 mg del isómero sulfóxido minoritario y 93,6 mg del isómero sulfóxido mayoritario. MS: $m/z = 394 (M + 1)$.

30

Etapas C. Ácido [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético (isómero sulfóxido mayoritario)

Una solución de [(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de bencilo (93,6 mg, 0,238 mmol, isómero mayoritario, de la Etapa B) en MeOH (5 ml) se purgó con nitrógeno. El septo que sellaba el recipiente de reacción se retiró brevemente permitiendo la introducción de Pd/C (~18 mg, Pd al 10%/C). El recipiente se purgó después con un globo de hidrógeno, antes de colocar un globo de hidrógeno nuevo. Después de que el análisis por LCMS indicara que la reacción se había detenido con una conversión del 60%, la atmósfera de hidrógeno se substituyó por nitrógeno. La mezcla después se filtró a través de una capa de Celite, lavando con MeOH según fue necesario. El filtrado se concentró a vacío proporcionando un residuo que se diluyó con bicarbonato sódico acuoso (2%) y éter. La fase acuosa se extrajo con éter (4 veces) para eliminar el material inicial sin reaccionar. La fase acuosa se acidificó después mediante la adición de HCl 3 M y después se saturó con NaCl. Esta fase acuosa ácida después se extrajo tres veces con DCM y tres veces con EtOAc. Ambas fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 304$ ($M + 1$).

INTERMEDIO 5

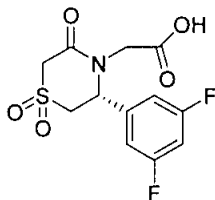


(isómero sulfóxido minoritario)

Ácido [(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético (isómero sulfóxido minoritario)

Una solución de [(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de bencilo (24,5 mg, 0,062 mmol, isómero minoritario, de la preparación del Intermedio 4, Etapa B) en MeOH (2 ml) se purgó con nitrógeno. El septo que sellaba el recipiente de reacción se retiró brevemente permitiendo la introducción de Pd/C (~6 mg, Pd al 10%/C). El recipiente se purgó después con hidrógeno de un globo, antes de colocar un globo de hidrógeno nuevo. Después de que el análisis por LCMS indicara que la reacción estaba progresando lentamente, se introdujo una suspensión de Pd al 10%/C mediante una jeringa. Después de 2,25 horas se substituyó la atmósfera de hidrógeno por nitrógeno. La mezcla después se filtró a través de una capa de Celite, lavando con MeOH según fue necesario. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS: $m/z = 304$ ($M + 1$).

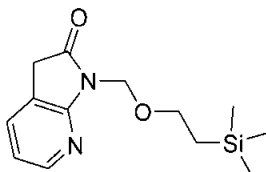
208

INTERMEDIO 6Ácido [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1,1-dióxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético5 Etapa A. [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1,1-dióxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de bencilo

A una solución de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de bencilo (65,9 mg, 0,175 mmol, de la preparación del Intermedio 4, Etapa A) en DCM (3 ml) se añadió *m*-CPBA (86,0 mg, 0,350 mmol, 70% en peso). Después de agitar durante 17 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se aplicó a una columna de gel de sílice para la
10 purificación, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc – 95:5 a 50:50, proporcionando el compuesto del título, que es puro al 83% (siendo el equilibrio *m*-CPBA), y se usó sin purificación adicional.

15 Etapa B. Ácido [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1,1-dióxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético

Una solución de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1,1-dióxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de bencilo (71,7 mg, 0,145 mmol, 83%, de la Etapa A) en MeOH (3 ml) se purgó con nitrógeno. El septo que sellaba el recipiente de reacción se retiró brevemente permitiendo la introducción de Pd/C (~14 mg, Pd al 10%/C). El recipiente se purgó después con un globo de hidrógeno, antes de colocar un globo de hidrógeno nuevo. Después de 30 minutos la atmósfera
20 de hidrógeno se sustituyó por nitrógeno. La mezcla después se filtró a través de una capa de Celite, lavando con MeOH según fue necesario. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: *m/z* = 320 (*M* + 1).

INTERMEDIO 7

25

1-{[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-onaEtapa A. 1-{[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%; 16,2 g, 0,404 mol) en porciones durante 25 minutos a una solución de 7-azaindol (39,8 g, 0,337 mol) en DMF (200 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (71,8 ml, 0,404 mol) lentamente durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Después de 1 hora, la reacción se inactivó con agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (5 × 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío elevado proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 249 (M + 1).

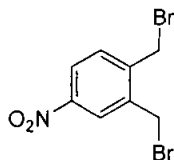
Etapa B. 3,3-Dibromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

Se añadió una solución de 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina de la Etapa A (43,1 g, 0,1735 mol) en dioxano (300 ml) gota a gota durante 30 minutos a una suspensión de bromhidrato perbromuro de piridina (277 g, 0,8677 mol) en dioxano (300 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente usando un agitador mecánico superior produciendo dos fases. Después de 60 minutos, la reacción se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (4 × 300 ml; el lavado final fue a pH 5-6), después con salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se disolvió inmediatamente en CH₂Cl₂ y la solución se filtró a través de una capa de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ hasta que el color rojo eluyó completamente de la capa. El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (400 ml), después salmuera (400 ml), se secó sobre MgSO₄ se filtró, y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 423 (M + 1).

Etapa C. 1-{[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

Se añadió cinc (100 g, 1,54 mol) a una solución de 3,3-dibromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (65 g, 0,154 mol) en THF (880 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (220 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O lo que provocó la formación de un precipitado blanco. Ambas fases se filtraron a través de una capa de Celite y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 × 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:EtOAc – 90:10, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 265 (M + 1).

INTERMEDIO 8



210

1,2-Bis(bromometil)-4-nitrobenceno

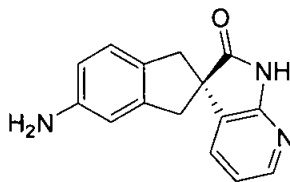
Etapa A. (4-Nitro-1,2-fenilen)dimetanol

- 5 Una solución de ácido 4-nitroftálico (40 g, 189,5 mmol) en THF (500 ml) se añadió gota a gota durante 1,5 horas a una solución de complejo de borano-THF (1 M, 490 ml, 490 mmol), manteniendo la temperatura de reacción entre 0 °C y 5 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió MeOH (100 ml) con precaución y el sólido precipitado se disolvió. La mezcla se concentró a vacío a aproximadamente 500 ml, enfriando a 0 °C, y se añadió NaOH 10 N para
- 10 ajustar el pH a 10-11. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 600 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 207 (M – OH + CH₃CN).

15 Etapa B. 1,2-Bis(bromometil)-4-nitrobenceno

- Se añadió tribromuro de fósforo (20,1 ml, 212 mmol) en Et₂O (250 ml) gota a gota durante 1,5 horas a una solución de (4-nitro-1,2-fenilen)dimetanol de la Etapa A (35,3 g, 193 mmol) en Et₂O (750 ml). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con H₂O (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O (2 × 200
- 20 ml), después con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 309 (M + 1).

INTERMEDIO 9



(R)-5-Amino-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-(1'H)-ona

25

Etapa A. (±)-5-Nitro-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-(1'H)-ona

- A una solución de 1,2-bis(bromometil)-4-nitrobenceno (40,9 g, 132 mmol, que se describe en el Intermedio 8) y 1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (31,5 g, 119 mmol, que se describe en el Intermedio 7) en DMF (2 l) se añadió
- 30

carbonato de cesio (129 g, 397 mmol), en porciones, durante 5 minutos. Después de 18 horas, se añadió ácido acético (7,6 ml) y la mezcla se concentró a un volumen de aproximadamente 500 ml, después se repartió entre EtOAc (1,5 l) y H₂O (1 l). La fase orgánica se lavó con H₂O (1 l), después con salmuera (500 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío.

- 5 El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 a 0:100, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 412 (M + 1)$.

10 Etapa B. ($\pm$)-5-Amino-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

- Una mezcla de Pd al 10%/C (3 g) y ($\pm$)-5-nitro-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona de la Etapa A (19,1 g, 46,4 mmol) se agitó vigorosamente en EtOH (400 ml) en una atmósfera de hidrógeno (aprox. 101,22 kPa (1 atm)). Después de 18 horas, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite, lavando
- 15 abundantemente con MeOH, y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 382 (M + 1)$.

20 Etapa C. (R)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,1',2',3-tetrahidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il)carbamato *terc*-butílico

- Una solución de ($\pm$)-5-amino-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona de la Etapa B (104 g, 273 mmol) y dicarbonato di-*terc*-butílico (71,5 g, 328 mmol) en CHCl₃ (1 l) se calentó a reflujo durante 17 horas. La mezcla enfriada se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano:EtOAc – 100:0 a 50:50, proporcionando el producto
- 25 racémico. Los enantiómeros se resolvieron mediante HPLC, utilizando una columna ChiralPak AD y eluyendo con EtOH. El primer pico mayoritario en eluir fue (S)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,1',2',3-tetrahidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il)carbamato *terc*-butílico, y el segundo pico mayoritario en eluir fue (R)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,1',2',3-tetrahidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il)carbamato *terc*-butílico, el compuesto del título. MS: $m/z = 482 (M + 1)$.
- 30

Etapa D. (R)-5-Amino-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

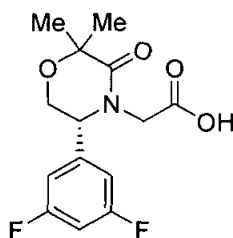
- Una solución de (R)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,1',2',3-tetrahidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il)carbamato *terc*-butílico de la Etapa C (13,4 g, 27,8 mmol) en MeOH (300 ml) se saturó con HCl (g). La mezcla se volvió a saturar con HCl (g) cada 30 minutos hasta que se consumió el material inicial y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (150 ml) y se trató con etilendiamina (1,9 ml, 27,8 mmol) e
- 35

7/12

hidróxido sódico 10 N (6 ml, 60 mmol) para ajustar la mezcla a pH 10. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con H₂O (400 ml) y se extrajo con CHCl₃ (1 l). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El material en bruto se trituró con MeOH (35 ml) proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 252$ ($M + 1$).

5

INTERMEDIO 10



Ácido [(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-il] acético

10 EtapA. N-[(S_S, 1R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3,5-difluorofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución en agitación de (S_S)-N-((1E)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,00 g, 17,9 mmol) [Tang *et al.* (2001) *J. Org. Chem.*, **66**, 8772-8778] en THF (75 ml) a -78°C se añadió bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (71,6 ml de una solución 0,5 M en THF, 35,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 horas, y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 18 horas. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:EtOAc – 100:0 a 80:20, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 392$ ($M + 1$).

20 EtapA. (2R)-2-Amino-2-(3,5-difluorofenil)etanol

A una solución de N-[(S_S, 1R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3,5-difluorofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida de la Etapa A (1,50 g, 3,81 mmol) en MeOH (40 ml) a 0°C se añadió HCl (9,5 ml de una solución 2 M en Et₂O, 19 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se concentró a sequedad a vacío. El residuo se disolvió en H₂O (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml) y estos extractos orgánicos se desecharon. La fase acuosa se ajustó a pH 10 mediante la adición de NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Estas fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 174$ ($M + 1$).

30

9/3

Etapa C. 2-cloro-N-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida

A una solución de (2R)-2-amino-2-(3,5-difluorofenil)etanol de la Etapa B (630 mg, 3,64 mmol) y trietilamina (0,51 ml, 3,64 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0°C se añadió cloruro de cloroacetilo (0,29 ml, 3,64 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico al 10%, después con salmuera, y después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 250 (M + 1)$.

10 Etapa D. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)morfolin-3-ona

A una solución de 2-cloro-N-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida de la Etapa C (840 mg, 3,37 mmol) en THF (75 ml) a 0°C se añadió NaH (291 mg de un dispersión en aceite al 60%, 7,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 75:25 a 25:75, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 214 (M + 1)$.

20 Etapa E. (3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-5-oxomorfolin-4-carboxilato *terc*-butílico

Una solución de (5R)-5-(3,5-difluorofenil)morfolin-3-ona de la Etapa D (570 mg, 2,67 mmol), dicarbonato di-*terc*-butílico (584 mg, 2,67 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (327 mg, 2,67 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 90:10 a 50:50, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 377 (M + Na + CH_3CN)$.

Etapa F. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-carboxilato *terc*-butílico

A una solución 1 M de *bis*(trimetilsilil)amida sódica en THF (1,60 ml, 1,60 mmol) a -78°C se añadió gota a gota una solución de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxomorfolin-4-carboxilato *terc*-butílico de la Etapa E (500 mg, 1,60 mmol) en DME (15 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos después se añadió yodometano (0,099 ml, 1,60 mmol). Después de agitar a -78°C durante 1 hora más, la mezcla de reacción se transfirió mediante una cánula lentamente en una solución 1 M de *bis*(trimetilsilil) amida sódica en THF (1,60 ml, 1,60 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos, después se añadió un segundo equivalente de yodometano (0,099 ml, 1,60 mmol). Después de agitar a -78°C durante 1 hora más, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y

se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 90:10 a 60:40, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 286 (M – C₄H₇).

5

Etapa G. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona

A una solución de (5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-carboxilato *tert*-butilico de la Etapa F (225 mg, 0,66 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (0,49 ml, 6,6 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 242 (M + 1).

10

Etapa H. [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-il]acetato de etilo

A una solución en agitación de (5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona de la Etapa G (150 mg, 0,62 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C se añadió NaH (27 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0,68 mmol). Después de 10 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (104 mg, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 95:5 a 70:30, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 328 (M + 1).

15

20

Etapa I. Ácido [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-il]acético

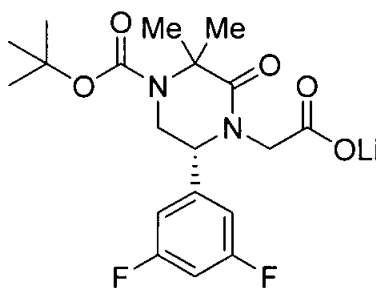
A una solución de [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-il]acetato de etilo de la Etapa H (150 mg, 0,46 mmol) en THF (3 ml) y H₂O (3 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (0,55 ml, 0,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC usando una columna de fase inversa C18 y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0,1 a 5:95:0,1. La liofilización proporcionó el compuesto del título. MS: m/z = 300 (M + 1).

25

30

INTERMEDIO 13

2/5



[(6R)-4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de litio

5 Etapla A. 2-{[2-(3,5-Difluorofenil)-2-oxoetil]amino}-2-metilpropanoato de metilo

Una mezcla de clorhidrato de α -aminoisobutirato de metilo (10,3 g, 67,0 mmol), bromuro de 3,5-difluorofenacilo (15,0 g, 63,8 mmol), y K_2CO_3 (17,6 g, 128 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (400 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (1 l). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 a 0:100, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 272$ ($M + 1$).

15 Etapla B. [6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de ($\pm$)-etilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 10 min una mezcla de 2-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino}-2-metilpropanoato de etilo de la Etapa A (8,60 g, 31,7 mmol), clorhidrato del éster etílico de glicina (44,3 g, 317 mmol) y AcOH (5,71 ml, 95 mmol) en MeOH (300 ml). Se añadió $NaCNBH_3$ (2,39 g, 38,0 mmol) y se comprobó el pH de la mezcla y se ajustó a pH ~ 5 según fue necesario. La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 18 h. Se añadió más AcOH (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 6 h y luego se dejó enfriar y se concentró a vacío hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. La mezcla resultante se inactivó cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml) y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (1 l). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:EtOAc – 100:0 hasta 0:100, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 327$ ($M + 1$).

25 Etapla C. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

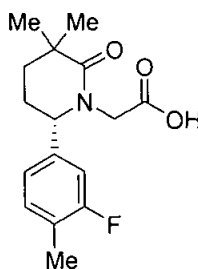
30 Se agitó a 60°C durante 18 horas una solución de [8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo de la Etapa B (2,27 g, 6,96 mmol), *N,N*-

diisopropiletilamina (0,607 ml, 3,48 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (15,2 g, 69,6 mmol) en acetonitrilo (30 ml), luego se enfrió y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 0:100, dando el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC, usando una columna Chiralcel OD y eluyendo con CO₂:MeOH – 80:20. El primer pico mayoritario en eluir fue (5*S*)-5-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y el segundo pico mayoritario en eluir fue (5*R*)-5-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título. MS: $m/z = 371$ (M – C₄H₇).

Etapas D. [(6*R*)-4-(*tert*-Butoxicarbonil)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de litio

A una solución de (5*R*)-5-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo de la Etapa C (1,18 g, 2,77 mmol) en THF (18 ml) y H₂O (2 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (3,04 ml, 3,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se ajustó hasta pH 6 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró hasta sequedad a vacío dando el compuesto del título. MS: $m/z = 343$ (M – C₄H₇).

INTERMEDIO 14



Ácido (S)-[6-(3-fluoro-4-metilfenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético

Etapas A. (S)-6-(3-Fluoro-4-metilfenil)-3,3-dimetilpiperidin-2-ona

A una solución en agitación de (S₅)-5-[(*tert*-butilsulfinil)imino]-2,2-dimetilpentanoato de bencilo (1,00 g, 2,96 mmol, que se describe en el Intermedio 3) en tolueno (28 ml) a -78°C se añadió bromuro de 3-fluoro-4-metilfenilmagnesio (11,9 ml de una solución 0,5 M en THF, 5,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido en bruto se disolvió en DMSO (5 ml). El producto en bruto se purificó mediante HPLC usando una columna de fase inversa C18 y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H –

V/A

90:10:0,1 a 5:95:0,1. La liofilización proporcionó el compuesto del título. MS: m/z = 236 ($M + 1$).

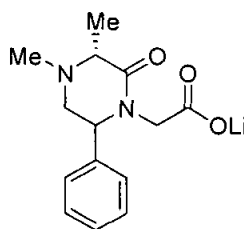
Etapas B. Ácido (S)-[6-(3-Fluoro-4-metilfenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético

5 A una solución en agitación de (S)-6-(3-fluoro-4-metilfenil)-3,3-dimetilpiperidin-2-ona de la Etapa A (80 mg, 0,340 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió NaH (19 mg de una dispersión en aceite al 60%, 0,476 mmol). Después de 15 minutos, se añadió bromoacetato de metilo (0,051 ml, 0,544 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió hidróxido sódico (0,061 ml de una solución 10 M, 0,612 mmol) y la mezcla se agitó durante 2

10 horas. El producto en bruto se purificó directamente mediante HPLC usando una columna de fase inversa C18 y eluyendo con un gradiente de $H_2O:CH_3CN:CF_3CO_2H$ – 90:10:0,1 a 5:95:0,1. El compuesto se purificó adicionalmente mediante SFC, utilizando una columna ChiralPak AD y eluyendo con $CO_2:MeOH$ – 91:9, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 294 ($M + 1$).

15

INTERMEDIO 19



[(3R)-3,4-dimetil-2-oxo-6-fenilpiperazin-1-il]acetato de litio

20 Etapas A. (2R)-2-[(2-Oxo-2-feniletil)amino]propanoato de metilo, sal TFA

Una mezcla de clorhidrato de éster metílico de (R)-alanina (1,00 g, 7,16 mmol), 2-bromoacetofenona (2,85 g, 14,3 mmol), y $NaHCO_3$ (1,20 g, 14,3 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×35 ml) y la fase orgánica se desechó. La fase

25 acuosa se ajustó a pH 10 con Na_2CO_3 acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (3×75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC usando una columna de fase inversa C18 y eluyendo con un gradiente de $H_2O:CH_3CN:CF_3CO_2H$ – 90:10:0,1 a 5:95:0,1. La concentración de las fracciones que contenían producto a vacío proporcionó el compuesto del

30 título. MS: m/z = 222 ($M + 1$).

Etapas B. [(3R)-3,4-Dimetil-2-oxo-6-fenilpiperazin-1-il]acetato de metilo

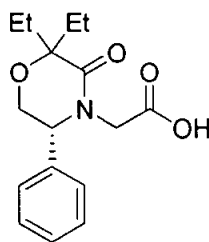
218

A una mezcla en agitación de (2*R*)-2-[(2-oxo-2-feniletil)amino]propanoato de metilo, sal TFA, de la Etapa A (152 mg, 0,452 mmol) y clorhidrato de éster metílico de glicina (85 mg, 0,678 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,197 ml, 1,13 mmol), seguida de AcOH (0,155 ml, 2,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió NaCNBH₃ (34 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas después se dejó enfriar. Se añadió formaldehído (0,067 ml de una solución acuosa al 37%, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml) y la fase orgánica se desechó. La fase acuosa se ajustó a pH 10 con Na₂CO₃ acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC usando una columna de fase inversa C18 y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0,1 a 5:95:0,1. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: *m/z* = 277 (*M* + 1).

Etapa C. [(3*R*)-3,4-Dimetil-2-oxo-6-fenilpiperazin-1-il]acetato de litio

A una solución de [(3*R*)-3,4-dimetil-2-oxo-6-fenilpiperazin-1-il]acetato de metilo de la Etapa B (50 mg, 0,18 mmol) en THF (1 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (0,20 ml, 0,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se ajustó a pH 6 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró a sequedad a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: *m/z* = 263 (*M* + 1).

INTERMEDIO 20



25

Ácido [(5*R*)-2,2-dietil-3-oxo-5-fenilmorfolin-4-il]acético

Etapa A. 2-cloro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]butanamida

A una solución de (*R*)-2-fenilglicinol (2,00 g, 14,6 mmol) y trietilamina (2,03 ml, 14,6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de 2-clorobutirilo (1,66 ml, 14,6 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se

lavarón con ácido cítrico al 10%, después con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 70:30 a 0:100, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 242$ (M + 1).

5

Etapa B. (2R,5R)-2-Etil-5-fenilmorfolin-3-ona

A una solución de 2-cloro-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]butanamida de la Etapa A (2,75 g, 11,4 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se añadió NaH (983 mg de una dispersión en aceite al 60%, 24,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 75:25 a 0:100, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 206$ (M + 1).

15

Etapa C. (2R,5R)-2-Etil-3-oxo-5-fenilmorfolin-4-carboxilato *terc*-butílico

Una solución de (2R,5R)-2-etil-5-fenilmorfolin-3-ona de la Etapa B (900 mg, 4,41 mmol), dicarbonato di-*terc*-butílico (962 mg, 4,41 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (538 mg, 4,41 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se lavó con ácido cítrico al 10% (35 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 95:5 a 60:40, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 250$ (M – C₄H₇).

25

Etapa D. (5R)-2,2-Dietil-3-oxo-5-fenilmorfolin-4-carboxilato *terc*-butílico

A una solución 1 M de *bis*(trimetilsilil)amida sódica en THF (1,64 ml, 1,64 mmol) a -78°C se añadió gota a gota a solución de (2R,5R)-2-etil-3-oxo-5-fenilmorfolin-4-carboxilato *terc*-butílico de la Etapa C (500 mg, 1,64 mmol) en DME (25 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos después se añadió yodoetano (0,131 ml, 1,64 mmol). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, después a -30°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) después se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 95:5 a 70:30, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 278$ (M – C₄H₇).

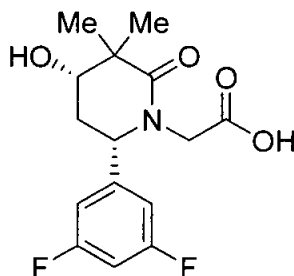
35

Etapa E. Ácido [(5R)-2,2-dietil-3-oxo-5-fenilmorfolin-4-il]acético

Siguiendo esencialmente los procedimientos que se describen para el Intermedio 10, pero usando (5*R*)-2,2-dietil-3-oxo-5-fenilmorfolin-4-carboxilato *terc*-butílico en lugar de (5*R*)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-carboxilato *terc*-butílico, se preparó el compuesto del título. MS: $m/z = 292$ ($M + 1$).

5

INTERMEDIO 21



Ácido [(4*S*,6*S*)-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético

10 Etapla A. 6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-2,4-diona

A una solución de 3,3-dimetilpiridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (978 mg, 7,03 mmol) [Patente de Estados Unidos 2.525.231] en benceno (10 ml) se añadió bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (50 ml de una solución 0,5 M en THF, 25 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, se inactivó con HCl acuoso 1 N (10 ml), se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), después con salmuera (50 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 a 60:40, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 254$ ($M + 1$).

20

Etapla B. *cis*-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-2-ona

A una solución de 6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-2,4-diona de la Etapa A (20,18 g, 80 mmol) en THF (600 ml) y CH₃OH (25 ml) a 0°C se añadió NaBH₄ (4,57 g, 121 mmol). Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre H₂O (600 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y EtOAc (1 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (600 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH – 100:0 a 88:12, proporcionando el compuesto del título, que contenía aproximadamente 20% del isómero *trans* correspondiente. MS: $m/z = 256$ ($M + 1$).

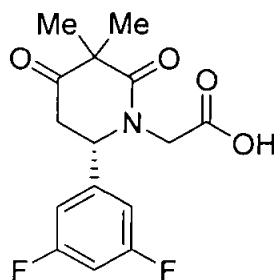
30

Etapa C. [(4S,6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo

A una solución de *cis*-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-2-ona de la Etapa B (17,1 g, 67,0 mmol) en THF (400 ml) a 0°C se añadió NaH (dispersión en aceite al 60%, 4,91 g, 73,7 mmol). Después de 30 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (8,20 ml, 73,7 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml), se diluyó con H₂O (700 ml) y salmuera (100 ml) y se extrajo con EtOAc (700 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 a 0:100, proporcionando el alcohol en forma de una mezcla de cuatro isómeros. Se logró una purificación adicional mediante HPLC, usando una columna ChiralPak AD y eluyendo con hexano:EtOH:Et₂NH – 90:10:0,1. El primer pico mayoritario en eluir fue una mezcla de [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, y [(4S,6R)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, (aprox. 5:1). El segundo pico mayoritario en eluir fue a mezcla de [(4R,6R)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, y [(4R,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, (aprox. 3:1). Se logró una purificación adicional del segundo pico principal mediante SFC, usando una columna ChiralPak AD y eluyendo con CO₂:MeOH:Et₂NH – 90:10:0,1, proporcionando [(4R,6R)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, que eluyó el primero, y [(4R,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, que eluyó el segundo. Se logró una purificación adicional del primer pico principal mediante SFC, usando una columna ChiralPak AD y eluyendo con CO₂:MeOH:Et₂NH – 90:10:0,1, proporcionando [(4S,6R)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, que eluyó el primero, y [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, que eluyó el segundo, el compuesto del título. MS: *m/z* = 342 (*M* + 1).

Etapa D. Ácido [(4S,6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético

A una solución de [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, de la Etapa C (64 mg, 187 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió LiOH monohidratado (14 mg, 334 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (0,40 ml, 400 mmol), se concentró a vacío y se secó proporcionando el compuesto del título. MS: *m/z* = 314 (*M* + 1).

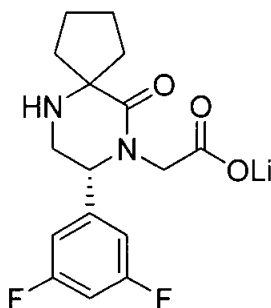
INTERMEDIO 22Ácido [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acético5 Etapa A. [(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acetato de etilo

A una solución de [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etilo, (470 mg, 1,377 mmol, que se describe en el Intermedio 21) en acetona (24 ml) a 0°C se añadió una solución de trióxido de cromo (VI) (174 mg, 1,740 mmol) en H₂O (0,5 ml) y H₂SO₄ (0,147 ml, 2,75 mmol), en tres porciones durante 5 minutos y la mezcla
10 se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mayoría de la acetona se eliminó mediante concentración a vacío, y el residuo se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH – 100:0 a 92:8,
15 proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 340 (M + 1).

Etapa B. Ácido [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acético

A una solución de [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acetato de etilo, de la Etapa A (170 mg, 0,501 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (1 ml) se añadió
20 LiOH monohidratado (36 mg, 0,858 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (1 ml, 1 mmol), se concentró a vacío y se secó proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 312 (M + 1).

223

INTERMEDIO 25[(8R)-8-(3,5-Difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de litio5 Etapa A. Clorhidrato de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo

Se saturó con HCl (g) una solución de ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (2,00 g, 15,5 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla resultante se maduró a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 144$ (M + 1).

10

Etapa B. 1-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino}ciclopentanocarboxilato de metilo

Una mezcla de clorhidrato de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo (1,50 g, 10,5 mmol) de la Etapa A, bromuro de 3,5-difluorofenacilo (3,20 g, 13,6 mmol), y NaHCO_3 (1,32 g, 15,7 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió HCl acuoso 1 N (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml) y este extracto orgánico se desechó. La fase acuosa se ajustó a pH 10 mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso saturado (150 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3×75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC usando una columna de fase inversa C18 y eluyendo con un gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 90:10:0,1$ a $5:95:0,1$. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de la sal TFA. MS: $m/z = 298$ (M + 1).

20

Etapa C. [(8R)-8-(3,5-Difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo

A una mezcla en agitación de 1-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino}ciclopentanocarboxilato de metilo, sal TFA, de la Etapa B (1,10 g, 2,67 mmol) y clorhidrato de éster etílico de glicina (560 mg, 4,01 mmol) en MeOH (7,5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,69 mmol), seguida de AcOH (0,77 ml, 13,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió NaCNBH_3 (252 mg, 4,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 72 horas, después se dejó

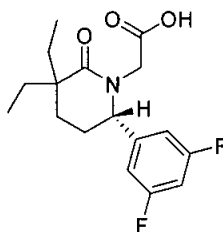
30

- enfriar. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC usando una columna de fase inversa C18 y eluyendo con un gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 90:10:0,1$ a 5:95:0,1. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se basificaron con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el producto racémico. Se separaron los enantiómeros mediante SFC, usando una columna ChiralPak AD y eluyendo con $\text{CO}_2:\text{MeOH} - 90:10$. El primer pico mayoritario en eluir fue [(8S)8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo y el segundo pico mayoritario en eluir fue [(8R)8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo, el compuesto del título. MS: $m/z = 353$ (M+1).

Etapas D. [(8R)-8-(3,5-Difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de litio

- A una solución de [(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo, de la Etapa C (90 mg, 0,26 mmol) en THF (3 ml) y H_2O (1 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (0,31 ml, 0,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se ajustó a pH 6 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró a sequedad a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 325$ (M + 1).

INTERMEDIO 26



Ácido [(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperidin-1-il]acético

- Etapas A. (5S)-5-[(S)-terc-Butilsulfinil]amino}-5-(3,5-difluorofenil)pentanoato de etilo

- A una solución de 5-(3,5-difluorofenil)-5-oxovalerato de etilo (5,00 g, 19,5 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,88 g, 23,8 mmol) en THF (123 ml) se añadió tetraóxido de titanio (8,18 ml, 39,0 mmol). El recipiente de reacción se selló rápidamente y se introdujo en un baño a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se conectaron un septo y una admisión de nitrógeno antes de enfriar a 0°C . Después se añadió borohidruro sódico (1,48 g, 39,0 mmol) y se observó que se había completado la reacción después de 1 hora. Después se añadió lentamente alcohol metílico hasta que cesó el desprendimiento de gas. La

mezcla de reacción se diluyó después con salmuera (60 ml) mientras se sometía a agitación rápida. La suspensión resultante se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc según fue necesario. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:hexanos – 10:90 a 50:50, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 362$ ($M + 1$).

Etapas B. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-piperidin-2-ona

Una solución de (5S)-5-{[(S)-*tert*-butilsulfinil]amino}-5-(3,5-difluorofenil)pentanoato de etilo de la Etapa A (4,42 g, 12,2 mmol) en MeOH (200 ml) se enfrió a 0°C. Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno (anhidro) a través de esta solución fría durante aproximadamente 1 minuto, después de lo cual el recipiente de reacción se selló y se dejó reposar en el baño de hielo durante 15 minutos. Después se burbujeó nitrógeno seco a través de la solución durante 30 minutos, antes de eliminar el disolvente a vacío. Se añadió más MeOH (~50 ml) y después se eliminó a vacío. Después de disolver en un tercio del volumen de MeOH (100 ml), se introdujo trietilamina (6,78 ml, 48,9 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico (100 ml) y HCl 1 M (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con más HCl 1 M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La solución en éter se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título, que pudo usarse sin purificación adicional. MS: $m/z = 212$ ($M + 1$).

Etapas C. (2S)-2-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperidin-1-carboxilato *tert*-butilico

Una solución de (6S)-6-(3,5-difluorofenil)-piperidin-2-ona de la Etapa B (2,08 g, 9,85 mmol), dicarbonato di-*tert*-butilico (4,30 g, 19,7 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (1,20 g, 9,85 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió una porción adicional de dicarbonato di-*tert*-butilico (1,25 g, 5,73 mmol) y la solución se agitó durante otras 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 a 0:100, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 256$ ($M - C_4H_7$).

Etapas D. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietilpiperidin-2-ona-1-carboxilato *tert*-butilico

A una solución de (2S)-2-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperidin-1-carboxilato *tert*-butilico de la Etapa C (1,53 g, 4,91 mmol) y yodoetano (0,993 ml, 12,3 mmol) en THF (15 ml) a -78°C se añadió una solución 1 M de *bis*(trimetilsilil)amida sódica en THF (10,8 ml, 10,8 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos y a 0°C

durante 2 horas, después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 a 50:50, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 312$ ($M - \text{C}_4\text{H}_7$).

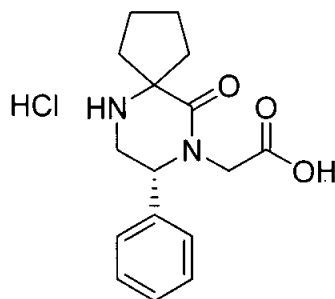
Etapas E. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietilpiperidin-2-ona

A una solución de (6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietilpiperidin-2-ona-1-carboxilato *tert*-butílico de la Etapa D (1,22 g, 3,32 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (3 ml). Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (30 ml) y NaHCO_3 saturado (30 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2×30 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y después se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título, que pudo usarse sin purificación adicional. MS: $m/z = 268$ ($M + 1$).

Etapas F. Ácido [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperidin-1-il]acético

A una solución en agitación de (6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietilpiperidin-2-ona de la Etapa E (850 mg, 3,18 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió NaH (178 mg de una dispersión en aceite al 60%, 4,45 mmol). Después de 15 minutos, se añadió bromoacetato de metilo (0,469 ml, 5,09 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió hidróxido sódico (9,54 ml de una solución 1 M, 9,54 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas más a 50°C . La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 M (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3×30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título, que pudo usarse sin purificación adicional. MS: $m/z = 326$ ($M + 1$).

INTERMEDIO 28



30 Clorhidrato del ácido [(8R)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acético

Etapas A. 1-[(2-oxo-2-feniletil)amino]ciclopentanocarboxilato de metilo

Una mezcla de clorhidrato de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo (2,00 g, 11,1 mmol, descrito en el Intermedio 25), 2-bromoacetofenona (2,44 g, 12,2 mmol) y NaHCO₃ (2,34 g, 27,9 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió H₂O (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 75 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0,1 hasta 5:95:0,1. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se ajustaron a pH 10 mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc (2 × 75 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 262$ (M + 1).

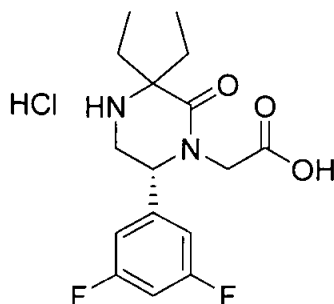
Etapas B. [(8R)-10-Oxo-8-fenil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo

A una mezcla agitada de 1-[(2-oxo-2-feniletil)amino]ciclopentanocarboxilato de metilo de la Etapa A (1,10 g, 2,67 mmol) y clorhidrato del éster etílico de glicina (881 mg, 6,31 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió AcOH (0,72 ml, 12,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, luego se añadió NaCNBH₃ (397 mg, 6,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 3 h y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y luego se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0,1 hasta 5:95:0,1. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por HPLC, usando una columna Chiralcel OD y eluyendo con hexano:EtOH – 60:40. El primer pico mayoritario en eluir fue [(8S)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo y el segundo pico mayoritario en eluir fue [(8R)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo, el compuesto del título. MS: $m/z = 317$ (M + 1).

Etapas C. Clorhidrato del ácido [(8R)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acético

A una solución de [(8R)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo de la Etapa B (407 mg, 1,29 mmol) en THF (8 ml) y H₂O (2 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (1,54 ml, 1,54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se ajustó hasta pH 4 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró hasta sequedad a vacío dando el compuesto del título. MS: $m/z = 289$ (M + 1).

INTERMEDIO 29



Clorhidrato del ácido [(6R)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acético

5

Etapas A. Clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de metilo

Se saturó con HCl (g) una solución de ácido 2-amino-2-etilbutanoico (3,00 g, 22,9 mmol) en MeOH (200 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h, tiempo durante el cual se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se saturó de nuevo con HCl (g) dos veces.

10 Después de 24 horas a reflujo, la mezcla enfriada se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 146$ ($M + 1$).

Etapas B. 2-{[2-(3,5-Difluorofenil)-2-oxoetil]amino}-2-etilbutanoato de metilo

Una mezcla de clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de metilo de la Etapa A (2,10 g, 11,6 mmol), bromuro de 3,5-difluorofenilo (2,99 g, 12,7 mmol) y NaHCO_3 (2,43 g, 28,9 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 45°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl acuoso 1 N (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml) y se descartó este extracto orgánico. La fase acuosa se ajustó a pH 10 mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso saturado (150 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 75 ml). Las fases orgánicas reunidas se trataron con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1,5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} = 90:10:0,1$ hasta 5:95:0,1. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se basificaron con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del título. MS: $m/z = 300$ ($M + 1$).

25

Etapas C. [(6R)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de metilo

A una mezcla agitada de 2-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino}-2-etilbutanoato de metilo de la Etapa B (475 mg, 1,59 mmol) y clorhidrato del éster etílico de glicina (332 mg, 2,38 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron isopropóxido de titanio (IV) (1,16

30

ml, 3,97 mmol) y AcOH (0,273 ml, 4,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió NaCNBH₃ (150 mg, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 h, luego a 70°C durante 24 h y se dejó enfriar. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y luego se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0,1 hasta 5:95:0,1. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por HPLC, usando una columna Chiralcel OD y eluyendo con hexano:EtOH – 60:40. El primer pico mayoritario en eluir fue [(6*S*)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de metilo y el segundo pico mayoritario en eluir fue [(6*R*)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de metilo, el compuesto del título. MS: m/z = 341 ($M + 1$).

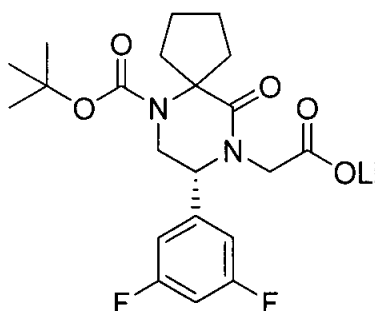
15

Etapa D. Clorhidrato del ácido [(6*R*)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acético

A una solución de [(6*R*)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de metilo de la Etapa C (43 mg, 0,126 mmol) en THF (0,75 ml) y H₂O (0,25 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (0,139 ml, 0,139 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se ajustó hasta pH 4 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró hasta sequedad a vacío dando el compuesto del título. MS: m/z = 327 ($M + 1$).

20

INTERMEDIO 32



25 [(8*R*)-6-(*tert*-Butoxicarbonil)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de litio

Etapa A. 1-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino}ciclopentanocarboxilato de metilo

Una mezcla de clorhidrato de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo (10,0 g, 55,7 mmol, descrito en el Intermedio 25), bromuro de 3,5-difluorofenacilo (14,4 g, 61,2 mmol) y

30

130

Na₃PO₄ (22,8 g, 139 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml) y se descartó este extracto. La fase acuosa se ajustó a pH 8-9 mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 250 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 90:10 hasta 50:50, dando el compuesto del título. MS: m/z = 298 (M + 1).

Etapas B. [8-(3,5-Difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo

Una mezcla de 1-{{2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil}amino}ciclopentanocarboxilato de metilo de la Etapa A (10,0 g, 33,6 mmol), clorhidrato del éster etílico de glicina (46,9 g, 336 mmol) y AcOH (5,78 ml, 101 mmol) en MeOH (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió NaCNBH₃ (2,54 g, 40,4 mmol) y se comprobó el pH de la mezcla y se ajustó a pH ~ 5 según fue necesario mediante la adición de AcOH. La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 18 h y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml) y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:EtOAc – 100:0 hasta 0:100, dando el compuesto del título. MS: m/z = 353 (M + 1).

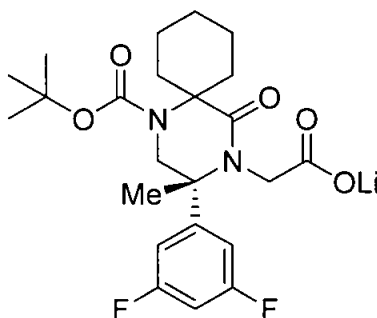
Etapas C. (8R)-8-(3,5-Difluorofenil)-9-(2-etoxi-2-oxoetil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]decano-6-carboxilato de *tert*-butilo

Se agitó a 60°C durante 6 horas una solución de [8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de etilo de la Etapa B (3,00 g, 8,51 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,743 ml, 4,26 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,29 g, 42,6 mmol) en acetonitrilo (25 ml), luego se enfrió y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 95:5 hasta 50:50, dando el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por HPLC, usando una columna Chiralcel OD y eluyendo con hexano:*i*-PrOH:Et₂NH – 60:40:0,1. El primer pico mayoritario en eluir fue (8*S*)-8-(3,5-difluorofenil)-9-(2-etoxi-2-oxoetil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]decano-6-carboxilato de *tert*-butilo y el segundo pico mayoritario en eluir fue (8*R*)-8-(3,5-difluorofenil)-9-(2-etoxi-2-oxoetil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]decano-6-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título. MS: m/z = 397 (M – C₄H₇).

Etapas D. [(8*R*)-6-(*tert*-Butoxicarbonil)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de litio

- A una solución de (8*R*)-8-(3,5-difluorofenil)-9-(2-etoxi-2-oxoetil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]decano-6-carboxilato de *tert*-butilo de la Etapa C (50 mg, 0,11 mmol) en THF (0,75 ml) y H₂O (0,25 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (0,12 ml, 0,12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se ajustó hasta pH 7 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró hasta sequedad a vacío dando el compuesto del título. MS: $m/z = 369$ (M – C₄H₇).

INTERMEDIO 33



- 10 [(3*R*)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-il]acetato de litio

Etapa A. [1-(3,5-Difluorofenil)etil]imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

- A una solución de [1-(3,5-difluorofenil)etil]amina (10,0 g, 63,6 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 0°C se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (13,9 g, 63,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (20,8 g, 95,4 mmol) y DMAP (7,78 g, 63,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla y se añadió más dicarbonato de di-*tert*-butilo (69,4 g, 318 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h, se dejó enfriar y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 98:2 hasta 90:10, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 421$ (M + Na + CH₃CN).

Etapa B. 2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)propanoato de *tert*-butilo

- 25 A una suspensión agitada de *tert*-butóxido potásico en THF (300 ml) a -78°C se añadió una solución de [1-(3,5-difluorofenil)etil]imidodicarbonato de di-*tert*-butilo de la Etapa A (22,0 g, 61,6 mmol) en THF (200 ml), gota a gota durante 45 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se inactivó con HCl acuoso 1 N (300 ml), se calentó hasta 0°C y se vertió en Et₂O (300 ml). La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con

Et₂O (300 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:EtOAc – 95:5 hasta 80:20, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 421$ (M + Na + CH₃CN).

5

Etapa C. [1-(3,5-Difluorofenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)propanoato de *tert*-butilo de la Etapa B (2,00 g, 5,60 mmol) en THF (20 ml) a -78°C se añadió LiAlH₄ (5,60 ml de una solución 1 M en THF, 5,60 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 6 h, luego se inactivó con EtOAc (5,6 ml), luego H₂O (15,6 ml), luego NaOH acuoso 1 N (5,6 ml), luego EtOAc (17 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, se filtró y se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en pureza suficiente para usar en la siguiente etapa. MS: $m/z = 186$ (M – CO₂C₄H₇).

15

Etapa D. Clorhidrato de 1-aminociclohexanocarboxilato de metilo

Siguiendo básicamente los procedimientos descritos en el Intermedio 25 para clorhidrato de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo, pero usando ácido 1-aminociclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, se obtuvo el compuesto del título. MS: $m/z = 158$ (M + 1).

20

Etapa E. 1-{[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)propil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de [1-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo de la Etapa C (500 mg, 1,75 mmol), clorhidrato de 1-aminociclohexanocarboxilato de metilo de la Etapa D (1,38 g, 8,76 mmol) y AcOH (0,301 ml, 5,26 mmol) en MeOH (15 ml). Se añadió NaCNBH₃ (165 mg, 2,63 mmol) y se comprobó el pH de la mezcla y se ajustó a pH ~ 5 según era necesario mediante la adición de AcOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:EtOAc – 100:0 hasta 80:20, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 427$ (M + 1).

25

30

35

Etapa F. 1-{[2-Amino-2-(3,5-difluorofenil)propil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-{[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)propil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo de la Etapa E (280 mg, 0,657 mmol) en EtOAc (5 ml) a 0°C se saturó con HCl (g). La mezcla de reacción se maduró a 0°C durante 30 min, luego se vertió cuidadosamente en NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla
5 resultante se extrajo con EtOAc (2 × 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del título. MS: m/z = 327 ($M + 1$).

Etapa G. (3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-3-metil-1,4-diazaespiro[5,5]undecan-5-ona

10 Se calentó a 80°C durante 3 horas una solución de 1-{[2-amino-2-(3,5-difluorofenil)propil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo de la Etapa F (205 mg, 0,628 mmol) y AcOH (0,36 ml, 6,28 mmol) en xilenos (5 ml), se dejó enfriar, luego se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Los
15 extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:MeOH – 100:0 hasta 92:8, dando el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por HPLC, usando una columna ChiralPak AD y eluyendo con hexano:EtOH:Et₂NH – 40:60:0,1. El primer pico mayoritario en eluir fue (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1,4-
20 diazaespiro[5,5]undecan-5-ona, el compuesto del título y el segundo pico mayoritario en eluir fue (3S)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1,4-diazaespiro[5,5]undecan-5-ona. MS: m/z = 295 ($M + 1$).

Etapa H. (3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaespiro[5,5]undecano-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 Se agitó a 60°C durante 8 horas una solución de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1,4-diazaespiro[5,5]undecan-5-ona de la Etapa G (90 mg, 0,306 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,027 ml, 0,153 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (667 mg, 3,06 mmol) en acetonitrilo (2 ml), luego se enfrió y se concentró a presión reducida. El producto en
bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 95:5 hasta 50:50, dando el compuesto del título. MS: m/z = 339 ($M - C_4H_7$).

30

Etapa I. (3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaespiro[5,5]undecano-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 A una solución agitada de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaespiro[5,5]undecano-1-carboxilato de *tert*-butilo de la Etapa H (60 mg, 0,152 mmol) en THF (0,5 ml) a 0°C se añadió NaH (12 mg de una dispersión al 60% en aceite, 0,30 mmol). Después de 5 min, se añadió bromoacetato de etilo (437 mg, 2,62 mmol) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 1 h. Se añadió NaHCO₃

acuoso saturado (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 5 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 95:5 hasta 60:40, dando el compuesto del título. MS: m/z = 425 (M – C₄H₇).

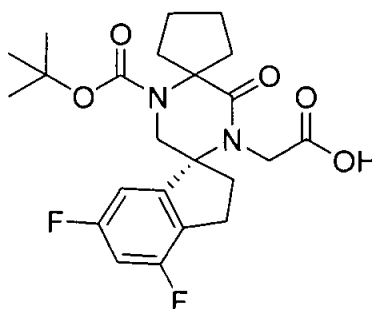
5

Etapa J. [(3R)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-il]acetato de litio

A una solución de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaespiro[5,5]undecano-1-carboxilato de *tert*-butilo de la Etapa I (65 mg, 0,135 mmol) en THF (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (0,14 ml, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se ajustó hasta pH 7 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró hasta sequedad a vacío dando el compuesto del título. MS: m/z = 397 (M – C₄H₇).

15

INTERMEDIO 34



Ácido [(5'R)-1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihidro-4'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-inden]-4'-il]acético

20 Etapa A. 4',6'-Difluoro-2',3'-dihidro-2H,5H-espiro[imidazolidin-4,1'-indeno]-2,5-diona

Se calentó a 70°C durante 3 horas una mezcla de 4,6-difluoroindan-1-ona [Musso *et al.* (2003) *J. Med. Chem.*, **46**, 399-408] (14,5 g, 86 mmol), NaCN (12,9 g, 262 mmol) y (NH₄)₂CO₃ (16,8 g, 175 mmol) en H₂O (150 ml) y EtOH (150 ml). Se añadió más (NH₄)₂CO₃ (16,8 g, 175 mmol) y se continuó calentando a 70°C durante 4 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadió al residuo H₂O (200 ml) y el precipitado se aisló por filtración, se lavó con H₂O y se secó dando el compuesto del título. MS: m/z = 280 (M + 1 + CH₃CN).

Etapa B. Clorhidrato del ácido 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxílico

Se calentó a 180°C durante 5 horas una mezcla de 4',6'-difluoro-2',3'-dihidro-2*H*,5*H*-espiro[imidazolidin-4,1'-indeno]-2,5-diona de la Etapa A (16,7 g, 70,1 mmol) y HCl conc. (90 ml) en un reactor de alta presión. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se aireó cuidadosamente y se concentró hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del título.

5 MS: $m/z = 214$ ($M + 1$).

Etapa C. Clorhidrato de 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metilo

Se saturó con HCl (g) una solución de clorhidrato del ácido 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxílico (2,00 g, 15,5 mmol) en MeOH (100 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título.

10 MS: $m/z = 228$ ($M + 1$).

Etapa D. 1-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metilo

Una solución de clorhidrato de 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metilo de la Etapa C (3,82 g, 14,5 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5,62 g, 43,5 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (15,8 g, 72,5 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a 60°C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 40:60, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 228$ ($M - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_7$).

20

Etapa E. [4,6-Difluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metilo de la Etapa D (2,80 g, 8,55 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se añadió LiAlH_4 (18,0 ml de una solución 1 M en THF, 18,0 mmol), gota a gota, durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h, luego se inactivó con H_2O (1 ml), luego NaOH acuoso 1 N (2 ml), luego H_2O (2 ml), luego EtOAc (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 50:50, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 244$ ($M - \text{C}_4\text{H}_7$).

30

Etapa F. (4,6-Difluoro-1-formil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,91 ml, 10,4 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a -78°C se añadió DMSO (1,48 ml, 20,9 mmol), gota a gota, durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, tiempo durante el cual se calentó hasta -60°C, luego se añadió una solución de [4,6-difluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *tert*-

35

butilo de la Etapa E (2,08 g, 6,95 mmol) en CH_2Cl_2 (22 ml), gota a gota, durante 30 min. Durante la adición, la temperatura de la reacción ascendió hasta -45°C y se agitó a esta temperatura durante otros 15 min. A la mezcla resultante se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,28 ml, 41,7 mmol), gota a gota, durante 2 min. Se dejó calentar la mezcla hasta 0°C , se agitó durante 15 minutos y luego se vertió en hielo (60 ml) y HCl acuoso 1 N (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2×100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H_2O (30 ml), luego con salmuera (50 ml), luego se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del título. MS: $m/z = 224$ ($\text{M} - \text{OC}_4\text{H}_9$).

10 Etapa G. 1-[(1-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]amino]ciclopentanocarboxilato de metilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 20 min una mezcla de (4,6-difluoro-1-formil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo de la Etapa F (890 mg, 2,99 mmol), 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo (4,25 g, 29,7 mmol, descrito en el Intermedio 25) y AcOH (2,10 ml, 36,7 mmol) en MeOH (32 ml). Se añadió NaCNBH_3 (405 mg, 6,44 mmol) y se comprobó el pH de la mezcla y se ajustó a $\text{pH} \sim 5$ según fue necesario mediante la adición de AcOH . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h, luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (80 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). El extracto orgánico se lavó con H_2O (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano: $\text{EtOAc} = 100:0$ hasta 30:70, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 425$ ($\text{M} + 1$).

Etapa H. Clorhidrato de 1-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]amino}ciclopentanocarboxilato de metilo

25 Se saturó con HCl (g) una solución de 1-[(1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]amino]ciclopentanocarboxilato de metilo de la Etapa G (753 mg, 1,77 mmol) en EtOAc (40 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se maduró a 0°C durante 45 min y luego se concentró a vacío dando el compuesto del título. MS: $m/z = 325$ ($\text{M} + 1$).

30 Etapa I. 4",6"-Difluoro-2",3"-dihidro-3'*H*-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1"-inden]-3'-ona

Se calentó a 150°C durante 24 horas una solución de clorhidrato de 1-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil]amino}ciclopentanocarboxilato de metilo de la Etapa H (741 mg, 2,05 mmol) y AcOH (5,0 ml, 6,28 mmol) en xilenos (50 ml), se dejó enfriar y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (80 ml) y EtOAc (100 ml). El extracto orgánico se lavó con H_2O (60 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título. MS: $m/z = 293$ ($\text{M} + 1$).

Etapas J. (5''R)-4'',6''-Difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihidro-1'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

Se agitó a 50°C durante 18 horas una solución de 4'',6''-difluoro-2'',3''-dihidro-3'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-indeno]-3'-ona de la Etapa I (453 mg, 1,55 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,135 ml, 0,78 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,45 g, 15,8 mmol) en acetonitrilo (6 ml). La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml) y EtOAc (60 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 50:50, dando el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por HPLC, usando una columna ChiralPak AD y eluyendo con hexano:EtOH:Et₂NH – 40:60:0,1. El primer pico mayoritario en eluir fue (5''R)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihidro-1'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título y el segundo pico mayoritario en eluir fue (5''S)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihidro-1'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. MS: $m/z = 337$ (M – C₄H₇).

Etapas K. (5''R)-4'-(2-Etoxi-2-oxoetil)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihidro-1'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

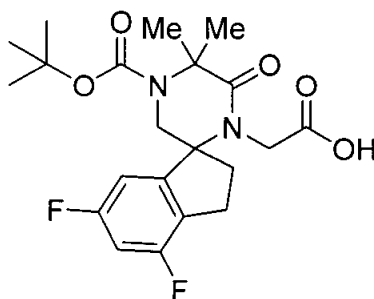
A una solución agitada de (5''R)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihidro-1'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de *tert*-butilo de la Etapa J (217 mg, 0,553 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente se añadió NaH (44 mg de una dispersión al 60% en aceite, 1,11 mmol). Después de 15 min, se añadió bromoacetato de etilo (185 mg, 1,11 mmol) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 50:50, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 479$ (M + 1).

Etapas L. Ácido [(5''R)-1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihidro-4'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-indeno]-4'-il]acético

A una solución de (5''R)-4'-(2-etoxi-2-oxoetil)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-dihidro-1'H-diespiro[ciclopentano-1,2'-piperazin-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de *tert*-butilo de la Etapa K (258 mg, 0,539 mmol) en THF (3 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (0,65 ml, 0,65 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió a la mezcla de reacción THF (3 ml), EtOH (0,2 ml) y LiOH acuoso 1 N (0,20 ml, 0,20 mmol) y la mezcla

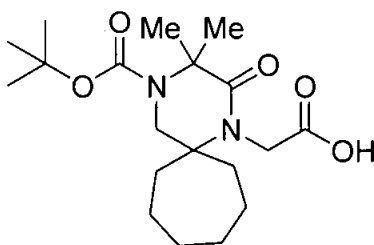
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 1 N (0,9 ml, 0,9 mmol) y se concentró hasta sequedad a vacío dando el compuesto del título. MS: $m/z = 451$ ($M + 1$).

5

INTERMEDIO 35

Ácido (±)-[4'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,6-difluoro-5',5'-dimetil-6'-oxo-2,3-dihidro-1'*H*-espiro[indeno-1,2'-piperazin]-1'-il]acético

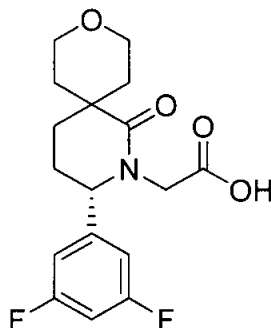
- 10 Básicamente siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 34, pero usando α -aminoisobutirato de metilo en lugar de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título. MS: $m/z = 425$ ($M + 1$).

INTERMEDIO 36

- 15 Ácido [4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,4-diazaespiro[5,6]dodec-1-il]acético

- Básicamente siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 34, pero usando α -aminoisobutirato de metilo en lugar de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo y usando clorhidrato de 1-aminocicloheptanocarboxilato de metilo en lugar de clorhidrato de 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título. MS: $m/z =$
20 369 ($M + 1$).

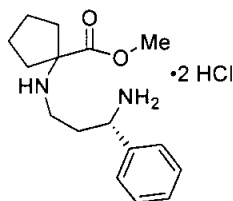
INTERMEDIO 37



Ácido [(3S)-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-9-oxa-2-azaespiro[5,5]undec-2-il]acético

Básicamente siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 26, pero usando éter 2-yodoetílico en lugar de yodoetano, se obtuvo el compuesto del título. MS: $m/z =$
 5 340 ($M + 1$).

INTERMEDIO 38



10

Bis-clorhidrato de 1-{[(3S)-3-amino-3-fenilpropil]amino}ciclopentanocarboxilato de metilo

Etapas A. (3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de etilo

A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (*S*)-3-amino-3-
 15 fenilpropanoico (2,50 g, 10,9 mmol) y Boc-anhídrido (2,38 g, 10,9 mmol) en CH_2Cl_2 (16,3 ml) se añadió lentamente trietilamina (3,03 ml, 21,8 mmol). Después de 4,5 horas, la mezcla de reacción se cargó en la parte superior de una columna de gel de sílice y siguiendo una elución con un gradiente de EtOAc:hexanos – 5:95 hasta 40:60 se obtuvo el compuesto del título. MS: $m/z = 294$ ($M + 1$).

20

Etapas B. [(1S)-3-oxo-1-fenilpropil]carbamato de *tert*-butilo

Se añadió a una solución seca enfriada (-78°C) de (3S)-3-[(*tert*-
 butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de etilo de la Etapa A (1,00 g, 3,41 mmol) una solución
 de DiBAL-H (6,82 ml, 6,82 mmol, 1 M en CH_2Cl_2) lentamente durante 30 min. Después de otros
 25 30 minutos de agitación a -78°C , la reacción se inactivó mediante la adición rápida de sal de
 Rochelle acuosa saturada (32 ml). Se retiró entonces el baño de enfriamiento y se dejó agitar la

reacción rápidamente hasta que se observó una disminución apreciable en la cantidad de emulsión. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×30 ml). Se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:hexanos 5:95 hasta 40:60, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 150$ ($M - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_7$).

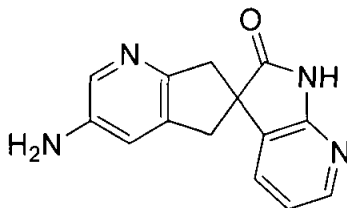
Etapas C. 1-((3*S*)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)amino)ciclopentanocarboxilato de metilo

A una solución de [(1*S*)-3-oxo-1-fenilpropil]carbamato de *tert*-butilo de la Etapa B (0,820 g, 3,29 mmol) y clorhidrato de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo (0,591 g, 3,29 mmol) en cloroformo (33 ml) se añadió base de Hunig (0,574 ml, 3,29 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (1,74 g, 8,22 mmol) como un sólido. Tras completarse la reacción, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (3 ml) y la mezcla se dejó agitar durante la menos 2 h. Se añadió entonces agua (5 ml) y más NaHCO_3 saturado (3 ml) formando dos fases. La fase acuosa se extrajo una vez con cloroformo (50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH:DCM 1:99 hasta 6:94, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 377$ ($M + 1$).

Etapas D. Bisclorhidrato de 1-[[3*S*]-3-amino-3-fenilpropil]amino)ciclopentanocarboxilato de metilo

Se añadió cloruro de hidrógeno anhidro gas en exceso a una solución enfriada (0°C) de 1-((3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)amino)ciclopentanocarboxilato de metilo de la Etapa C (0,920 g, 2,44 mmol) en MeOH (49 ml). Después de 30 min se purgó la solución con nitrógeno seco durante aproximadamente 40 min. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando una mezcla sólido/aceite. Se añadió más MeOH (50 ml) y seguidamente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 277$ ($M + 1$).

INTERMEDIO 41



3-Amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona, isómero A

m 1

EtapA A. ($\pm$)-1'-{[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2',3'(1'*H*)-diona

A una solución de 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (2,50 g, 9,46 mmol, descrita en el Intermedio 7) y carbonato de cesio (6,78 g, 20,8 mmol) en DMF (45 ml) se añadió gota a gota una solución de 1,4-dibromobutan-2-ona [Meijere *et al.* (2001) *Eur. J. Org. Chem.* **20**, 3789-3795] (1,59 g, 12,3 mmol) en DMF (45 ml). Después de 68 h, la mezcla se repartió entre Et₂O (200 ml) y H₂O (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo seguidamente con Et₂O (2 × 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 75:25, dando el compuesto del título. MS: *m/z* = 333 (*M* + 1).

EtapA B. ($\pm$)-3-Nitro-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona

Se calentó hasta reflujo durante 18 horas una mezcla de ($\pm$)-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2',3'(1'*H*)-diona de la Etapa A (230 mg, 0,692 mmol) y 1-metil-3,5-dinitropiridin-2(1*H*)-ona [Tohda *et al.* (1990) *Bull. Chem. Soc. Japan* **63**, 2820-2827] (173 mg, 0,869 mmol) en amoníaco 2 M en MeOH (3,5 ml). La mezcla se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 50:50, dando el compuesto del título. MS: *m/z* = 413 (*M* + 1).

EtapA C. ($\pm$)-3-Amino-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona

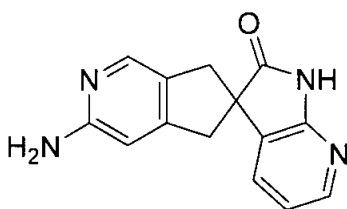
Una mezcla de Pd al 10%/C (20 mg) y ($\pm$)-3-nitro-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona de la Etapa B (117 mg, 0,284 mmol) se agitó vigorosamente en MeOH (5 ml) en una atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 101,22 kPa). Después de 4,5 h, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, lavando intensamente con MeOH y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título. MS: *m/z* = 383 (*M* + 1).

EtapA D. 3-Amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona, isómero A

Se saturó con HCl (g) una solución de ($\pm$)-3-amino-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona de la Etapa C (117 mg, 0,306 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 30

min y luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se trató con etilendiamina (0,020 ml, 0,306 mmol) e hidróxido sódico 10 N para ajustar la mezcla a pH 10. Después de 1 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0,1 hasta 5:95:0,1. La liofilización proporcionó el compuesto del título racémico como la sal TFA. Los enantiómeros se resolvieron por HPLC utilizando una columna ChiralPak AD y eluyendo con EtOH. El primer pico mayoritario en eluir fue 3-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona, isómero A, el compuesto del título y el segundo pico mayoritario en eluir fue 3-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona, isómero B. MS: m/z = 253 ($M + 1$).

INTERMEDIO 42



3-Amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*c*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona, isómero A

Etapas A. 4,5-Bis(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo

A una solución de 6-cianopiridin-3,4-dicarboxilato de dimetilo [Hashimoto *et al.* (1997) *Heterocycles* **46**, 581] (2,00 g, 9,08 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió borohidruro sódico (4,54 ml de una solución 2 M en THF, 9,08 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla inactivada se extrajo con EtOAc (9 × 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH – 100:0 hasta 85:15, dando el compuesto del título. MS: m/z = 165 ($M + 1$).

Etapas B. 4,5-Bis(bromometil)piridin-2-carbonitrilo

A una solución de 4,5-bis(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo de la Etapa A (750 mg, 4,57 mmol) en THF (15 ml) se añadió tribromuro de fósforo (1,61 g, 5,94 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla inactivada se extrajo con CHCl₃ (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se

filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 25:75, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 291$ ($M + 1$).

5 Etapas C. ($\pm$)-2'-Oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carbonitrilo

A una solución de 4,5-*bis*(bromometil)piridin-2-carbonitrilo de la Etapa B (2,56 g, 8,83 mmol) y 1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona [Marfat & Carta (1987) *Tetrahedron Lett.* **28**, 4027] (1,18 g, 8,83 mmol) en THF (120 ml) y H₂O (60 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,11 g, 26,5 mmol). Después de 20 min, la mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH – 100:0:0 hasta 95:5:1, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 263$ ($M + 1$).

15 Etapas D. ($\pm$)-2'-Oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato sódico

A una solución de ($\pm$)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carbonitrilo de la Etapa C (1,53 g, 5,83 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió NaOH acuoso 5 M (3,50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 h, con más NaOH acuoso 5 M (2,00 ml) añadido a las 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del título en pureza suficiente para usar en posteriores etapas. MS: $m/z = 282$ ($M + 1$).

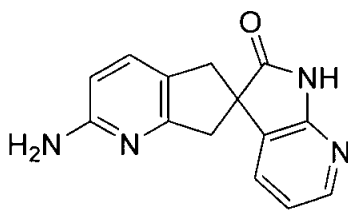
25 Etapas E. ($\pm$)-(2'-oxo-1',2',5,7-Tetrahydroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-il)carbamato de *terc*-butilo

A una suspensión de ($\pm$)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato sódico de la Etapa D (1,64 g, 5,83 mmol) y trietilamina (1,62 ml, 11,7 mmol) en *terc*-butanol (50 ml) se añadió azida de difenilfosforilo (1,89 ml, 8,75 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 72 h. Se añadió más azida de difenilfosforilo (1,89 ml, 8,75 mmol) después de 24 h y 56 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y luego se repartió entre CH₂Cl₂ (75 ml) y NaHCO₃ saturado (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo después con CH₂Cl₂ (2 $\times$ 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH – 100:0:0 hasta 95:5:1, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 353$ ($M + 1$).

Etapas F. 3-Amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isómero A

Se agitó en CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (3 ml) durante 18 h una solución de (±)-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-il)carbamato de *tert*-butilo de la Etapa E (1,39 g, 3,94 mmol) y luego se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título racémico como la sal TFA. Los enantiómeros se resolvieron por HPLC, utilizando una columna ChiralPak AD y eluyendo con MeOH. El primer pico mayoritario en eluir fue 3-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isómero A, el compuesto del título y el segundo pico mayoritario en eluir fue 3-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isómero B. MS: m/z = 253 (M + 1).

INTERMEDIO 43



(±)-2-Amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

Etapas A. 6-Cianopiridin-2,3-dicarboxilato de dimetilo

A una solución de 1-óxido de piridin-2,3-dicarboxilato de dimetilo [Niiyami *et al.* (2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 3041] (15,3 g, 72,5 mmol) y cianuro de trimetilsililo (15,7 ml, 117 mmol) en DME (161 ml) se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (10,5 ml, 114 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (800 ml) y la mezcla inactivada se extrajo con EtOAc (2 × 1 L). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 50:50, dando el compuesto del título. MS: m/z = 221 (M + 1).

Etapas B. 5,6-Bis(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo

A una solución de 6-cianopiridin-2,3-dicarboxilato de dimetilo de la Etapa A (13,0 g, 59,0 mmol) en EtOH (295 ml) se añadió borohidruro de litio (29,5 ml de una solución 2 M en THF, 59,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml)

MS

y la mezcla inactivada se extrajo con EtOAc (9×100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} - 100:0$ hasta 85:15, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 165$ ($M + 1$).

5

Etapa C. 5,6-Bis(bromometil)piridin-2-carbonitrilo

A una solución de 5,6-bis(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo de la Etapa B (2,50 g, 15,2 mmol) en THF (76 ml) se añadió tribromuro de fósforo (5,36 g, 19,8 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C . Se añadió lentamente NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml) y la mezcla inactivada se extrajo con CH_2Cl_2 (2×200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 30:70, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 291$ ($M + 1$).

15

Etapa D. ($\pm$)-2'-Oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2-carbonitrilo

A una solución de 5,6-bis(bromometil)piridin-2-carbonitrilo de la Etapa C (1,80 g, 6,21 mmol) y 1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (1,64 g, 6,21 mmol, descrita en el Intermedio 7) en DMF (207 ml) se añadió carbonato de cesio (6,07 g, 18,6 mmol), en varias porciones durante 5 min. Después de 18 h, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y salmuera (200 ml). Se eliminó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 (2×100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 10:90, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 393$ ($M + 1$).

30

Etapa E. Ácido ($\pm$)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2-carboxílico

A una solución de ($\pm$)-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2-carbonitrilo de la Etapa D (690 mg, 1,76 mmol) en THF (5 ml) se añadió HCl acuoso 3 N (36 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, se dejó enfriar y se concentró hasta sequedad a vacío. La mezcla de reacción se disolvió en agua (12 ml) y se purificó directamente por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 95:5:0,1$ hasta 5:95:0,1. La liofilización de las fracciones que contenían producto proporcionó el compuesto del título. MS: $m/z = 282$ ($M + 1$).

35

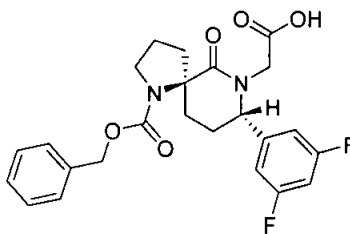
Etapa F. (±)-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2-il)carbamato de *tert*-butilo

A una suspensión de ácido (±)-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2-carboxílico de la Etapa E (224 mg, 0,796 mmol) y trietilamina (0,333 ml, 2,39 mmol) en *tert*-butanol (5 ml) se añadió azida de difenilfosfirolo (0,258 ml, 1,20 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y luego se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ saturado (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH – 100:0:0 hasta 95:5:1, dando el compuesto del título. MS: *m/z* = 353 (M + 1).

Etapa G. (±)-2-Amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona

Una solución de (±)-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[*b*]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2-il)carbamato de *tert*-butilo de la Etapa F (147 mg, 0,417 mmol) se agitó en CH₂Cl₂ (6 ml) y TFA (1 ml) durante 3 h y luego se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título como la sal TFA. MS: *m/z* = 253 (M + 1).

INTERMEDIO 44



Ácido [(5*R*,8*S*)-1-[(benciloxi)carbonil]-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il]acético

Etapa A. (2*R*)-2-(3-Oxopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-metilo

A una solución de DMSO (5,11 ml, 72,1 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a -78°C se añadió una solución de cloruro de oxalilo (3,15 ml, 36,0 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) gota a gota. Después de 10 min de agitación adicional, se añadió una solución de (2*R*)-2-(3-hidroxipropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-metilo [Cox and Lectka (1998) *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 10660-10668] (7,72 g, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a -78°C, gota a gota.

Después de agitar durante una hora más, se añadió lentamente trietilamina (16,7 ml, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C y 2,5 h a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (100 ml) y la mezcla inactivada se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con HCl al 10% (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 90:10 hasta 0:100, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 320 (M + 1)$.

10 Etapla B. (2R)-2-((3E)-3-{[(S)-Terc-butilsulfinil]imino}propil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-metilo

A una mezcla de (2R)-2-(3-oxopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-metilo de la Etapa A (1,69 g, 5,29 mmol) y CuSO₄ anhidro (2,36 g, 10,6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,641 g, 5,29 mmol). Esta mezcla se agitó durante 25 h antes de filtrarse a través de un lecho de Celite. Se usó más CH₂Cl₂ para lavar el Celite. Los orgánicos reunidos se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 95:5 hasta 0:100, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 423 (M + 1)$.

20 Etapla C. (2R)-2-[(3S)-3-{[(S)-Terc-butilsulfinil]amino}-3-(3,5-difluorofenil)propil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-metilo

A una solución agitada de (2R)-2-((3E)-3-{[(S)-terc-butilsulfinil]imino}propil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-metilo de la Etapa B (1,56 g, 3,70 mmol) en tolueno (30 ml) a -78°C se añadió bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (14,8 ml de una solución 0,5 M en THF, 7,41 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78°C, 3,5 h a -10°C y luego a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 95:5 hasta 0:100, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 537 (M + 1)$.

30

Etapla D. (5R,8S)-8-(3,5-Difluorofenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de bencilo

Se hizo burbujear HCl (g) a través de una solución de (2R)-2-[(3S)-3-{[(S)-terc-butilsulfinil]amino}-3-(3,5-difluorofenil)propil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-metilo de la Etapa C (1,02 g, 1,90 mmol) en MeOH (25 ml) a 0°C durante 1 min. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a vacío. Al producto en bruto suspendido en tolueno (25 ml) se añadió trietilamina (2,12 ml, 15,2 mmol) y la mezcla de

748

reacción se calentó hasta reflujo durante 66 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 100:0:0$ hasta $95:5:1$, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 401$ ($M + 1$).

5

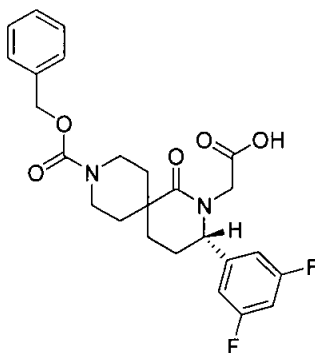
Etapa E. Ácido [(5R,8S)-1-[(benciloxi)carbonil]-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il]acético

A una solución agitada de (5R,8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de bencilo de la Etapa D (541 mg, 1,35 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió NaH (81 mg de una dispersión al 60% en aceite, 2,03 mmol). Después de 30 min, se añadió bromoacetato de etilo (0,196 ml, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió hidróxido sódico (8,11 ml de una solución 1M, 8,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} = 90:10:0,1$ hasta $5:95:0,1$ dando el compuesto del título. MS: $m/z = 459$ ($M + 1$).

10

15

INTERMEDIO 45



20

Ácido [(3S)-9-[(benciloxi)carbonil]-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]acético

Etapa A. 4-Alilpiperidin-4-carboxilato de metilo

25

Se hizo burbujear HCl (g) a través de una solución de ácido 4-alil-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico [Jiang *et al.* (2004) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 3675-3678] (6,50 g, 24,1 mmol,) en MeOH (200 ml). La solución se calentó a reflujo durante 16 h y luego se concentró a vacío dando el compuesto del título como la sal clorhidrato. MS: $m/z = 184$ ($M + 1$).

Etapas B. 4-alilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo

Se agitó durante 16 horas una mezcla de 4-alilpiperidin-4-carboxilato de metilo de la Etapa A (5,30 g, 24,2 mmol), *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (7,25 g, 29,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (12,7 ml, 72,7 mmol) en CH₃CN (61 ml). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ saturado (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc – 100:0 hasta 40:60, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 318$ (M + 1).

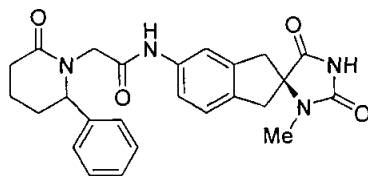
Etapas C. 4-(2-Oxoetil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo

A una solución de 4-alilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo de la Etapa B (4,45 g, 14,0 mmol) en THF (70 ml) a 0°C se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (28,0 ml de una solución 2M en THF, 56,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, luego se inactivó con agua y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (140 ml) y se añadió gota a gota a una solución de PCC (6,65 g, 30,8 mmol) y tamices moleculares de 4Å (6,65 g) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, luego se diluyó con éter (200 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se usó más éter para lavar el Celite. Los orgánicos reunidos se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH – 100:0 hasta 95:5, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 356$ (M + Na).

Ácido [(3*S*)-9-[(benciloxi)carbonil]-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]acético

Básicamente siguiendo los procedimientos descritos para el Intermedio 44, pero usando 4-(2-oxoetil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-metilo en lugar de (2*R*)-2-(3-oxopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-metilo, se preparó el compuesto del título. MS: $m/z = 473$ (M + 1).

250

EJEMPLO 1

5 *N*-[(4*S*)-3-Metil-2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-5'-il]-2-((6±)-2-oxo-6-fenilpiperidin-1-il)acetamida

Etapas A. Ácido (±)-(2-oxo-6-fenilpiperidin-1-il)acético

A una solución en agitación de (±)-6-fenilpiperidin-2-ona (155 mg, 0,885 mmol) en THF (10 ml), enfriada a 0°C, se añadió NaH (30,0 mg, 1,24 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a 0°C antes de introducir bromoacetato de metilo (149 mg, 0,973 mmol). Después de 40 minutos, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después se añadieron cantidades adicionales de NaH y bromoacetato de metilo en partes para consumir la lactama casi completamente, según se determinó mediante análisis por LCMS. Después de que se hubo consumido suficiente lactama, se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (1 ml, 1 mmol). Después de saponificar una mayoría del éster metílico (~3 horas), la reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (5 ml), y EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada (dos veces), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando un residuo que se usó sin purificación adicional. MS: *m/z* = 234 (*M* + 1).

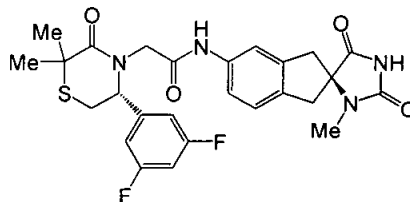
Etapas B. *N*-[(4*S*)-3-Metil-2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-5'-il]-2-((6±)-2-oxo-6-fenilpiperidin-1-il)acetamida

A una solución de ácido (±)-(2-oxo-6-fenilpiperidin-1-il)acético de la Etapa A (100 mg, 0,429 mmol), HOAt (29,0 mg, 0,214 mmol) y (4*S*)-5'-amino-3-metil-1',3'-dihidro-2*H*,5*H*-espiro[imidazolidin-4,2'-inden]-2,5-diona (109 mg, 0,472 mmol, preparado de acuerdo con Bell, I. M., *et al.*, solicitud de patente internacional PCT WO 2004082605 A2) en DMF (5,0 ml) se añadió EDCI (115 mg, 0,600 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción después se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (10 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron adicionalmente con una alícuota adicional de HCl 1 M (10 ml), después salmuera saturada (20 ml x2), seguida de secado sobre sulfato sódico. Las fases orgánicas después se filtraron, se concentraron a vacío, y se aplicaron a una columna de gel de sílice para la purificación, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH – 99,5:0,5 a 95:5. Se

291

agruparon las fracciones que contenían producto y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 447$ ($M + 1$). HRMS: $m/z = 447,2013$; calculada $m/z = 447,2027$ para $C_{25}H_{27}N_4O_4$.

EJEMPLO 2



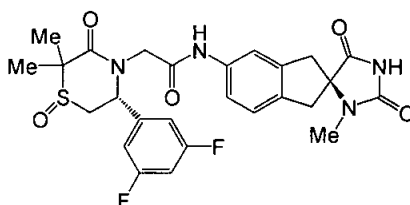
5

2-[(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-4-tiomorfolinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-5'-il]acetamida

Comenzando a partir de (5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetiltiomorfolin-3-ona (Intermedio 2), se preparó el compuesto del Ejemplo 2 siguiendo procedimientos análogos para la preparación del Ejemplo 1, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 551$ ($M + Na$). HRMS: $m/z = 529,1734$; calculada $m/z = 529,1716$ para $C_{26}H_{26}F_2N_4O_4S$.

10

EJEMPLO 3



2-[(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetil-1-oxido-3-oxo-4-tiomorfolinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-5'-il]acetamida

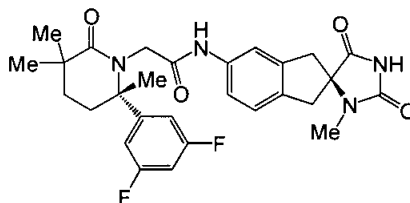
Etapas A. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetiltiomorfolin-3-ona

A una solución de 2-[(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-4-tiomorfolinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-5'-il]acetamida (Ejemplo 2) en 1,5 ml de cloroformo a 0°C, se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (21 mg con una pureza del 77%, 0,121 mmol). Una LCMS de la mezcla de reacción después de dos horas mostró que todo el material inicial se había consumido. Se añadió hidróxido de calcio (14 mg, 0,185 mmol) a la reacción y se agitó durante cuarenta minutos. La mezcla después se filtró a vacío a través de papel de filtro y el sólido se lavó con cloroformo (3x 10 ml). El filtrado se concentró a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH:CH₂Cl₂ – 1:99 a 5:95, proporcionando el compuesto

25

del título. MS: $m/z = 545$ ($M + H$). HRMS: $m/z = 545,1653$; calculada $m/z = 545,1665$ para $C_{26}H_{26}F_2N_4O_5S$.

EJEMPLO 4



2-[(2S)-2-(3,5-Difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxo-1-piperidinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-5'-il]acetamida

Etapas A. (5E)-5-[(*tert*-Butilsulfinil)imino]-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpentanoato de metilo

A una solución de 5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo del Intermedio 1, Etapa D (500 mg de 85% de pureza, 1,85 mmol) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (336 mg, 2,78 mmol) en THF (9,5 ml), se añadió tetraetóxido de titanio (904 mg, 3,70 mmol). El recipiente de reacción se selló rápidamente y se introdujo en un baño a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó después con salmuera saturada (9,5 ml) mientras se sometía a agitación rápida. La suspensión resultante se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc, según fue necesario. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH:CH₂Cl₂ – 0,5:99,5 a 3:97, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 374$ ($M + 1$).

Etapas B. (5S)-5-[(*tert*-Butilsulfinil)amino]-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilhexanoato de metilo

A una solución de (5E)-5-[(*tert*-butilsulfinil)imino]-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpentanoato de metilo (342 mg, 0,920 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0°C, se añadió gota a gota durante cinco minutos bromuro de metilmagnesio en forma de una solución 3 M en éter dietílico (0,61 ml, 1,83 mmol). Después de 15 minutos se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl 1 M (5 ml), seguida de 5 ml de agua. La fase acuosa se extrajo una vez con CH₂Cl₂ (10 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con salmuera (15 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:hexanos – 10:90 a 55:45, proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 390$ ($M + 1$).



Etapa C. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3,6-trimetilpiperidin-2-ona

A una solución de (5S)-5-[(*tert*-butilsulfinil)amino]-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilhexanoato de metilo (1,14 g, 2,93 mmol) en MeOH (60 ml), enfriada a 0°C, se añadió gas HCl anhidro durante 1 minuto. La reacción se selló y se dejó reposar a 0°C durante quince minutos, momento en el cual la reacción se había completado según el análisis por LCMS. Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante veinte minutos. La reacción se concentró a vacío. Se añadió más MeOH (50 ml) y se concentró de nuevo a vacío. Esto se repitió con otra adición de MeOH y trietilamina (1,18 g, 11,7 mmol). Al residuo resultante se añadió tolueno (50 ml) y trietilamina (1,18 g, 11,7 mmol). Se conectó un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 110°C. Después de cinco días de agitar a reflujo, se determinó que se había completado la reacción mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con éter dietílico (75 ml) y se lavó individualmente con 30 ml de cada una de las siguientes soluciones acuosas: HCl 1 M (dos veces), agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó después sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH:CH₂Cl₂ – 1:99 a 5,5:94,5, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 254 (M + 1).

Etapa D. [(2S)-2-(3,5-Difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxopiperidin-1-il]acetato de metilo

A una solución de (6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3,6-trimetilpiperidin-2-ona (540 mg, 2,13 mmol) en THF (20 ml), enfriada a 0°C se añadió hidruro potásico (aproximadamente 86 mg, 2,13 mmol, en forma de una suspensión al 30% en aceite) en una corriente constante de nitrógeno. La reacción se dejó agitar durante 30 minutos, momento en el cual se añadió bromoacetato de metilo (391 mg, 2,56 mmol) a 0°C. Una LCMS después de una hora indicó que la reacción no se había completado, así que se añadió más hidruro potásico (aproximadamente 43 mg, 1,06 mmol, en forma de una suspensión al 30% en aceite) a 0°C. La reacción se selló bien y se agitó durante 16 horas más, tiempo durante el cual la temperatura del baño se calentó a temperatura ambiente. Se determinó que se había completado la reacción al 46% mediante análisis por LCMS. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) para inactivar el hidruro potásico. A la reacción se añadió HCl acuoso 1 M (5 ml) y la reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:hexanos – 10:90 a 75:25, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 326 (M + 1).

Etapa E. [(2S)-2-(3,5-Difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxopiperidin-1-il]acetato potásico

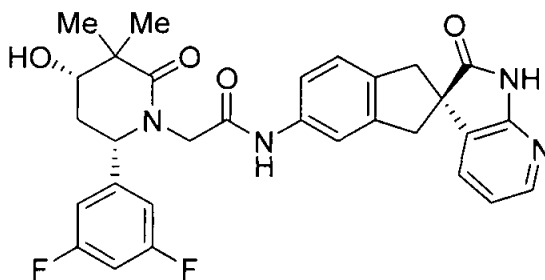
ph

A una solución de [(2*S*)-2-(3,5-difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxopiperidin-1-il]acetato de metilo de la Etapa D (298 mg, 0,916 mmol) en THF (9 ml) a temperatura ambiente se añadió trimetilsilanolato potásico (147 mg, 1,14 mmol). La reacción se agitó durante 24 horas y se encontró que estaba incompleta mediante análisis por LCMS. Se añadieron cantidades
5 adicionales de trimetilsilanolato potásico según fue necesario. La reacción se concentró a vacío proporcionando un residuo que no requirió purificación adicional. MS: m/z = 312 ($M + 1$ para el ácido principal).

10 Etapa F. 2-[(2*S*)-2-(3,5-Difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxo-1-piperidinil]-*N*-[(4*S*)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-5'-il]acetamida

Comenzando a partir de [(2*S*)-2-(3,5-difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxopiperidin-1-il]acetato potásico (182 mg, 0,522 mmol), se preparó el Ejemplo 4 siguiendo los procedimientos análogos para la preparación del Ejemplo 1, Etapa B, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 525 ($M + 1$). HRMS: m/z = 525,2326; calculada m/z = 525,2308
15 para $C_{28}H_{30}F_2N_4O_4$.

EJEMPLO 6

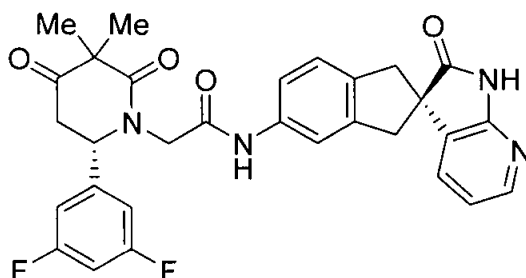


20 2-[(4*S*,6*S*)-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]acetamida

Una mezcla de ácido [(4*S*,6*S*)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético, (130 mg, 0,415 mmol, que se describe en el Intermedio 21), (*R*)-5-amino-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(*1'H*)-ona (140 mg, 0,557 mmol, que se describe en el Intermedio 9), HOBT (82 mg, 0,535 mmol), y EDC (95 mg, 0,498 mmol) en
25 DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O (50 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $CH_2Cl_2:CH_3OH$ – 100:0 a 90:10, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 547 ($M + 1$). HRMS: m/z = 547,2169;
30 calculada m/z = 547,2151 para $C_{30}H_{29}F_2N_4O_4$.

25

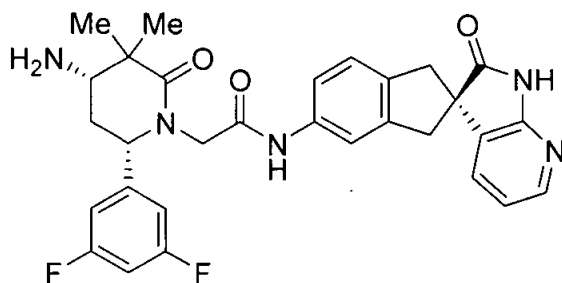
EJEMPLO 7



5 2-[(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

Una mezcla de ácido [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acético, (156 mg, 0,501 mmol, que se describe en el Intermedio 22), (R)-5-amino-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (145 mg, 0,577 mmol, que se describe en el Intermedio 9), HOBT (95 mg, 0,620 mmol), y EDC (123 mg, 0,642 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O (60 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH – 100:0 a 90:10, proporcionando el compuesto del título. MS: m/z = 545 (M + 1). HRMS: m/z = 545,2025; calculada m/z = 545,1995 para C₃₀H₂₇F₂N₄O₄.

EJEMPLO 8

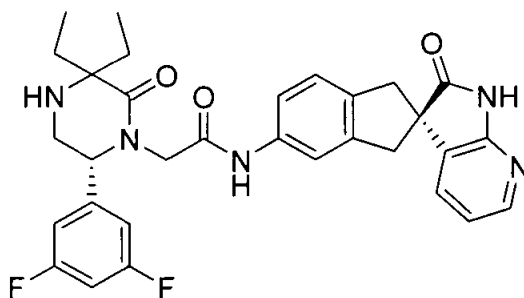


20 2-[(4S,6S)-4-Amino-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

Una mezcla de 2-[(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida, isómero A, (380 mg, 0,698 mmol, que se describe en el Ejemplo 7) y NH₄OAc (571 mg, 7,41

mmol) en CH₃OH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió NaCNBH₃ (498 mg, 7,92 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (40 ml) y NaHCO₃ acuoso (70 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH – 100:0 a 80:20, proporcionando 2-[(4*R*,6*S*)-4-amino-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]acetamida que eluyó el primero, y 2-[(4*S*,6*S*)-4-amino-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]acetamida, que eluyó el segundo, el compuesto del título. MS: m/z = 546 ($M + 1$). HRMS: m/z = 546,2287; calculada m/z = 546,2311 para C₃₀H₃₀F₂N₅O₃.

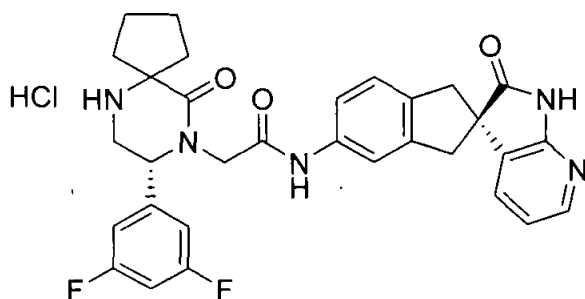
EJEMPLO 10



2-[(6*R*)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]acetamida

Una mezcla de clorhidrato del ácido [(6*R*)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acético (43 mg, 0,119 mmol, descrito en el Intermedio 29), (*R*)-5-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona (30 mg, 0,119 mmol, descrita en el Intermedio 9), HOBt (27 mg, 0,179 mmol) y EDC (34 mg, 0,179 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0,1 hasta 5:95:0,1. Las fracciones que contenían producto puro se reunieron, se basificaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del título. MS: m/z = 560 ($M + 1$). HRMS: m/z = 560,2469; calculado m/z = 560,2468 para C₃₁H₃₂F₂N₅O₃.

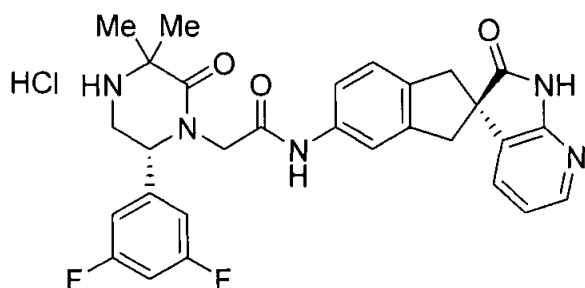
EJEMPLO 12



Clorhidrato de 2-[(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

- 5 Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de [(8R)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]acetato de litio (30 mg, 0,070 mmol, descrito en el Intermedio 32), (R)-5-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-(1'*H*)-ona (20 mg, 0,079 mmol, descrita en el Intermedio 9), HOBT (14 mg, 0,092 mmol) y EDC (18 mg, 0,092 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se
- 10 diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10% (2 ml), H₂O (2 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y salmuera (2 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:EtOAc – 100:0 hasta 0:100, dando el producto protegido con Boc. El producto protegido con Boc se disolvió en EtOAc (3 ml), la solución se enfrió hasta 0°C y se
- 15 burbujeó HCl (g) durante 1 min. La mezcla se maduró a 0°C durante 15 min y el compuesto del título se aisló por filtración. MS: *m/z* = 558 (M + 1). HRMS: *m/z* = 558,2300; calculado *m/z* = 558,2311 para C₃₁H₃₀F₂N₅O₃.

EJEMPLO 13

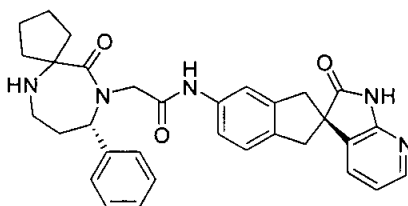


20

Clorhidrato de 2-[(6R)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

A una mezcla de [(6*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de litio (1,12 g, 2,77 mmol, descrito en el Intermedio 13), (*R*)-5-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona (835 mg, 3,32 mmol, descrita en el Intermedio 9) y HATU (1,26 g, 3,32 mmol) en DMF (12 ml) se añadió *N*-metilmorfolina (0,61 ml, 5,54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10% (100 ml), H₂O (100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH – 100:0 hasta 90:10, dando el producto protegido con Boc. El producto protegido con Boc se disolvió en EtOAc (75 ml), la solución se enfrió hasta 0°C y se burbujeó HCl (g) durante 2 min. Después de 15 min, se burbujeó más HCl (g) durante 1 min. La mezcla se maduró a 0°C durante 30 min y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. MS: *m/z* = 532 (*M* + 1). HRMS: *m/z* = 532,2172; calculado *m/z* = 532,2155 para C₂₉H₂₈F₂N₅O₃.

EJEMPLO 15



20 2-[(9*S*)-11-Oxo-9-fenil-6,10-diazaespiro[4,6]undec-10-il]-N-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]acetamida

Etapas A. 1-({(3*S*)-3-[(2-Oxo-2-{{(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]amino}etil)amino]-3-fenilpropil)amino)ciclo-pentanocarboxilato de metilo

25 Se añadió bromuro de bromoacetilo (46,0 µl, 0,523 mmol) a una solución enfriada (0°C) de (*R*)-5-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona (0,100 g, 0,398 mmol, Intermedio 9) y trietilamina (100. µl, 0,716 mmol) en THF (8 ml). Después de dejar que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (0,230 ml, 1,67 mmol) y bis-clorhidrato de 1-{{(3*S*)-3-amino-3-fenilpropil}amino}ciclopentanocarboxilato de metilo (0,139 g, 0,398 mmol, Intermedio 38), antes de calentar la reacción hasta 50°C durante 17 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con más cloroformo. Los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía sobre gel de

sílice, eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 99:1:0,1$ hasta $92:8:0,8$, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 568 (M + 1)$.

Etapa B. 1-((3*S*)-3-[(2-Oxo-2-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-
5 *b*]piridin]-5-il]amino}etil)amino]-3-fenilpropil}amino)ciclo-pentanocarboxilato potásico

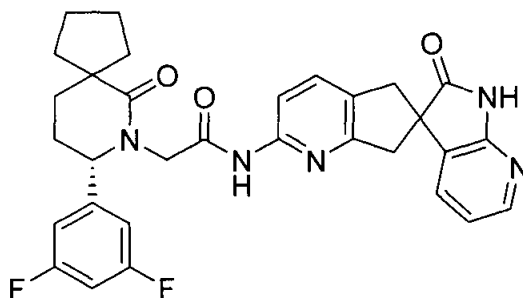
A una solución agitada de 1-((3*S*)-3-[(2-oxo-2-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]amino}etil)amino]-3-fenilpropil}amino)ciclopentanocarboxilato de metilo de la Etapa A (0,141 g, 0,249 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió KOTMS (64,0 mg, 0,498 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 40°C, punto en el que el producto deseado comenzó a precipitar. Se añadieron dos cantidades adicionales de KOTMS (~60 mg × 2) durante las 2 horas siguientes dando lugar al consumo completo del material de partida. La mezcla se dejó enfriar entonces hasta temperatura ambiente. El THF, que contenía solo trazas de producto se separó por decantación del producto precipitado. El sólido se lavó entonces con dos cantidades adicionales de THF anhidro (5 ml × 2), proporcionando el compuesto del título. MS: $m/z = 554 (M + 1)$.

Etapa C. 2-[(9*S*)-11-Oxo-9-fenil-6,10-diazaespiro[4,6]undec-10-il]-*N*-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]acetamida

A una solución agitada de 1-((3*S*)-3-[(2-oxo-2-[(2*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahidroespiro[indeno-2,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5-il]amino}etil)amino]-3-fenilpropil}amino)ciclopentanocarboxilato potásico de la Etapa B (0,147 g, 0,249 mmol) en DMF (8,3 ml) se añadió EDCI (0,0720 g, 0,374 mmol) y HOAt (0,0340 g, 0,249 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 40°C. Después de 1 h, se añadió más EDCI (0,0350 mg) y se aumentó la temperatura de reacción hasta 50°C, durante 15 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente antes de diluirla con bicarbonato sódico acuoso al 5% (100 ml) y cloroformo (100 ml). Los orgánicos se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). Los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 99:1$ hasta $91:9$, dando el compuesto del título. MS: $m/z = 536 (M + 1)$. HRMS: $m/z = 536,2694$; calculado $m/z = 536,2656$ para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$.

EJEMPLO 19

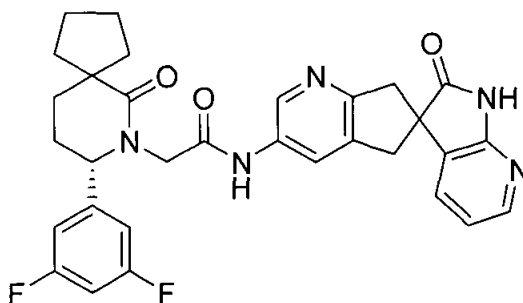
760



2-[(8S)-8-(3,5-Difluorofenil)-6-oxo-7-azaespiro[4,5]dec-7-il]-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2-il)acetamida

Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de ácido [(8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-7-azaespiro[4,5]dec-7-il]acético (21 mg, 0,067 mmol, descrito en el Intermedio 86), (±)-2-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1H)-ona (17 mg, 0,067 mmol, descrita en el Intermedio 43), PyClu (28 mg, 0,080 mmol) y N,N N-diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H – 90:10:0,1 hasta 5:95:0,1. La liofilización proporcionó el compuesto del título como la sal TFA. MS: m/z = 558 (M + 1). HRMS: m/z = 558,2313; calculado m/z = 558,2311 para C₃₁H₃₀F₂N₅O₃.

EJEMPLO 20



2-[(8S)-8-(3,5-Difluorofenil)-6-oxo-7-azaespiro[4,5]dec-7-il]-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-il)acetamida, isómero A

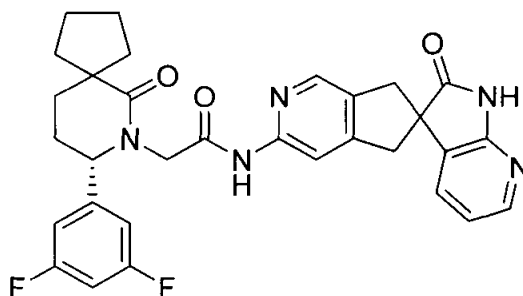
Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de ácido [(8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-7-azaespiro[4,5]dec-7-il]acético (50 mg, 0,16 mmol, descrito en el Intermedio 86), 3-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1H)-ona, isómero A (39 mg, 0,16 mmol, descrita en el Intermedio 41), HATU (88 mg, 0,23 mmol) y N,N N-diisopropiletilamina (0,135 ml, 0,77 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió NH₄OH (10 gotas) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC usando una columna C18

261

de fase inversa y eluyendo con un gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 90:10:0,1$ hasta $5:95:0,1$. La liofilización proporcionó el compuesto del título como la sal TFA. MS: $m/z = 558$ ($M + 1$). HRMS: $m/z = 558,2301$; calculado $m/z = 558,2311$ para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$.

5

EJEMPLO 21



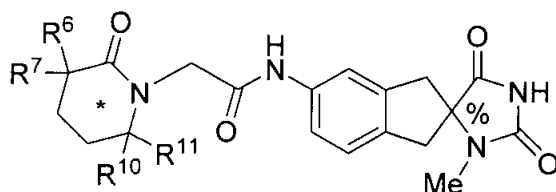
2-[(8S)-8-(3,5-Difluorofenil)-6-oxo-7-azaespiro[4,5]dec-7-il]-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-il)acetamida, isómero A

Se agitó a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla de ácido [(8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-7-azaespiro[4,5]dec-7-il]acético (128 mg, 0,395 mmol, descrito en el Intermedio 86), 3-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-(1'H)-ona, isómero A (66,5 mg, 0,264 mmol, descrita en el Intermedio 42), HATU (160 mg, 0,422 mmol) y N-metilmorfolina (0,087 ml, 0,791 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 90:10:0,1$ hasta $5:95:0,1$. La liofilización proporcionó el compuesto del título como la sal TFA. MS: $m/z = 558$ ($M + 1$). HRMS: $m/z = 558,2334$; calculado $m/z = 558,2311$ para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$.

Los ejemplos que aparecen en las tablas siguientes se prepararon de forma análoga a los ejemplos e intermedios anteriores, tal como se describe o se prepararon como resultado de transformaciones similares con modificaciones conocidas por los expertos en la técnica. Los materiales de partida y los intermedios necesarios se describen en la presente memoria (*vide supra*), están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o se sintetizan fácilmente por un experto en la técnica. En algunos casos, se utilizaron otras transformaciones sintéticas que son bien conocidas por los expertos en la técnica después del acoplamiento de la amida clave para proporcionar los productos de interés. En algunas rutas se aplicaron estrategias de grupos protectores directos. Algunos de los ejemplos descritos en las tablas se sintetizaron como mezclas de estereoisómeros y posteriormente se purificaron dando isómeros individuales. En algunos casos, los procedimientos experimentales relevantes están indicados en las tablas.

762

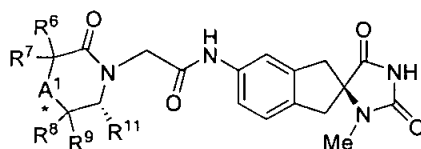
TABLA 12



5

Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)
22	H	H	H	fenilo	±	S	447
23	Me	Me	H	3,4-difluorofenilo	±	S	511
24	Me	Me	H	3,4-difluorofenilo	S	S	511
25	Me	Me	H	3,4-difluorofenilo	R	S	511
26	Me	Me	H	3,5-difluorofenilo	S	S	511
27	Me	Me	H	3-metil-2-tienilo	R	S	495
28	Me	Me	H	3-metil-2-tienilo	S	S	495
29	Me	Me	Me	3,5-difluorofenilo	S	S	525
30	H	Ph	H	H	±	S	447
31	H	Ph	H	H	±	R	447
32	Et	Et	H	3,5-difluorofenilo	S	S	539

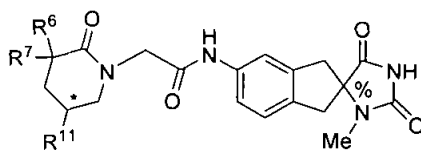
TABLA 13



10

Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	A ¹	R ¹¹	*	LCMS (M+1)
33	Me	Me	H	H	O	fenilo		477
34	H	H	H	H	S	3,5-difluorofenilo		501
35	H	H	H	H	SO ₂	3,5-difluorofenilo		533
36	H	H	Me	Me	S	fenilo		493
37	H	H	H	H	SO	3,5-difluorofenilo	minoritario	517
38	H	H	H	H	SO	3,5-difluorofenilo	mayoritario	517
39	Me	Me	H	H	SO	3,5-difluorofenilo	minoritario	545
40	Et	Et	H	H	O	3,5-difluorofenilo		541

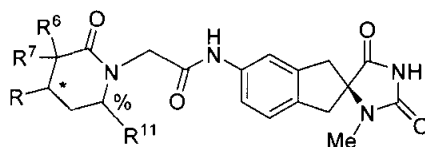
TABLA 14



Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)
41	H	H	fenilo	±	S	447
42	H	H	fenilo	±	R	447
43	Cl	Cl	fenilo	±	S	515
44	Cl	Cl	fenilo	±	R	515

TABLA 15

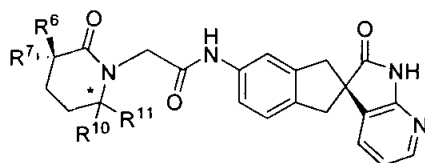
5



Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
45	Me	Me	OH	3,5-difluorofenilo	S	S	527	Ej. 6

TABLA 16

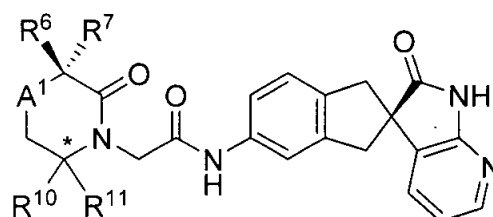
10



Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
46	Me	Me	H	3,4-difluorofenilo	±	531	Ej. 10
47	Me	Me	H	3,4-difluorofenilo	R	531	Ej. 46
48	Me	Me	H	3,4-difluorofenilo	S	531	Ej. 46
49	Me	Me	H	3,5-difluorofenilo	S	531	Ej. 10
50	Me	Me	H	3-cloro-4-fluorofenilo	S	547	Ej. 10
51	Me	Me	H	3-fluoro-4-metilfenilo	S	527	Ej. 10
52	Me	Me	H	5-fluoro-2-metilfenilo	S	527	Ej. 10
53	Me	Me	H	4-fluoro-2-metilfenilo	S	527	Ej. 10
54	Me	Me	H	4-fluoro-3-metilfenilo	S	527	Ej. 10
55	Me	Me	H	5-fluoro-2-metoxifenilo	S	543	Ej. 10
56	Me	Me	H	3-fluorofenilo	S	513	Ej. 10
57	Me	Me	H	4-cloro-3-fluorofenilo	S	547	Ej. 10

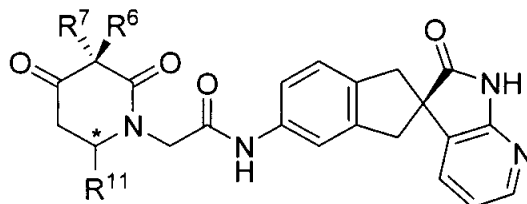
58	Me	Me	H	3-fluoro-2-metilfenilo	S	527	Ej. 10
59	Me	Me	H	2-metoxifenilo	S	525	Ej. 10
60	Me	Me	H	4-metoxifenilo	S	525	Ej. 10
61	Me	Me	H	3-metoxifenilo	S	525	Ej. 10
62	Me	Me	Me	3,5-difluorofenilo	S	545	Ej. 10
63	Me	Me	H	3,5-diclorofenilo	S	563	Ej. 10
64	Me	Me	H	3-tienilo	S	501	Ej. 10
65	Me	Me	H	2-tienilo	S	501	Ej. 10
66	Me	Me	H	5-cloro-2-tienilo	S	535	Ej. 10
67	Me	Me	H	1,3-benzodioxol-5-ilo	S	539	Ej. 10
68	Me	Me	H	3-fluoro-4-metoxifenilo	S	543	Ej. 10
69	Me	Me	H	3-cloro-5-fluorofenilo	S	547	Ej. 10
70	Me	Me	H	fenilo	S	495	Ej. 10
71	Me	Me	H	2-trifluorometilfenilo	S	563	Ej. 10
72	Me	Me	H	4-fluorofenilo	S	513	Ej. 10
73	Me	Me	H	2-(metiltio)fenilo	S	541	Ej. 10
74	Me	Me	H	ciclohexilo	S	501	Ej. 10
75	Me	Me	H	ciclopropilo	S	459	Ej. 10
76	Me	Me	H	3-clorofenilo	S	529	Ej. 10
77	Me	Me	H	3,4-diclorofenilo	S	563	Ej. 10
78	Me	Me	H	3-metilfenilo	S	509	Ej. 10
79	Me	Me	H	4-metilfenilo	S	509	Ej. 10
80	Me	Me	H	4-(metiltio)fenilo	S	541	Ej. 10
81	Me	Me	H	4-cloro-2-metilfenilo	S	543	Ej. 10
82	Me	Me	H	bencilo	S	509	Ej. 10
83	Me	Me	H	4-clorofenilo	S	529	Ej. 10
84	Me	Me	H	isopropilo	S	461	Ej. 10
85	Me	Me	H	4-trifluorometilfenilo		563	Ej. 10
86	Me	Me	H	2-(metilsulfonyl)fenilo	S	573	Ej. 73
87	Me	Me	H	4-(metilsulfonyl)fenilo	S	573	Ej. 80
88	Me	Me	H	3-trifluorometilfenilo	±	563	Ej. 10
89	Me	Me	H	6-bromo-2,3,4-trifluorofenilo		627	Ej. 10
90	Me	Me	H	2-metilfenilo	S	509	Ej. 10
91	Me	Me	H	2,3,4-trifluorofenilo		549	Ej. 10
92	Me	Me	H	3-cloro-2,4-difluorofenilo		565	Ej. 10
93	Me	H	H	3,5-difluorofenilo	S	517	Ej. 10
94	Et	Et	H	3,5-difluorofenilo	S	559	Ej. 10

TABLA 17



Ejemplo	R ⁶	R ⁷	A ¹	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
95	Me	Me	O	H	fenilo	R	497	Ej. 6
96	Me	H	O	H	fenilo	R	483	Ej. 6
97	H	H	O	H	fenilo	R	469	Ej. 6
98	Me	Me	O	H	3,5-difluorofenilo	R	533	Ej. 6
99	Et	Et	O	H	fenilo	R	525	Ej. 6
100	H	Me	O	H	fenilo	R	483	Ej. 6
101	Me	Me	O	H	3,5-difluorofenilo	S	533	Ej. 6
102	Me	Me	S	H	3,5-difluorofenilo	R	549	Ej. 2
103	H	Et	O	H	fenilo	R	497	Ej. 6
104	Et	Et	O	H	3,5-difluorofenilo	R	561	Ej. 6
105	Me	Me	CF ₂	H	3,5-difluorofenilo	S	567	Ej. 7
106	Me	Me	1,3-dioxolan-2-ilo	H	3,5-difluorofenilo	S	589	Ej. 7

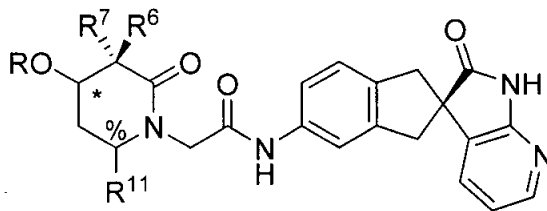
TABLA 18



5

Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
107	Me	Me	3,5-difluorofenilo	R	545	Ej. 7
108	Et	Et	3,5-difluorofenilo	S	573	Ej. 7
109	Et	Et	3,5-difluorofenilo	R	573	Ej. 7

TABLA 19

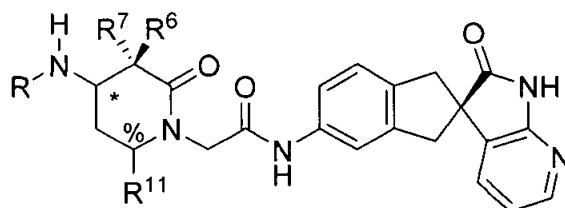


10

Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R	*	R ¹¹	%	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
110	Me	Me	H	R	3,5-difluorofenilo	R	547	Ej. 6
111	Me	Me	H	R	3,5-difluorofenilo	S	547	Ej. 6
112	Me	Me	H	S	3,5-difluorofenilo	R	547	Ej. 6

113	Me	Me	Me	S	3,5-difluorofenilo	S	561	Ej. 6
114	Et	Et	H	S	3,5-difluorofenilo	S	575	Ej. 6
115	Et	Et	H	R	3,5-difluorofenilo	R	575	Ej. 6
116	Et	Et	H	R	3,5-difluorofenilo	S	575	Ej. 8
117	Me	Me	Me	R	3,5-difluorofenilo	R	561	Ej. 6

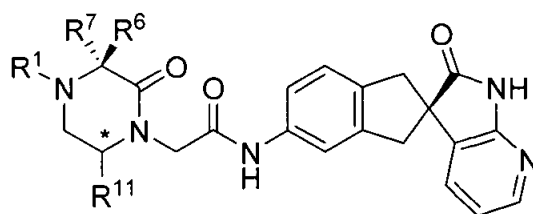
TABLA 20



5

Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R	*	R ¹¹	%	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
118	Me	Me	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	±	3,5-difluorofenilo	S	646	Ej. 8
119	Me	Me	H	±	3,5-difluorofenilo	S	546	Ej. 8
120	Me	Me	Me	S	3,5-difluorofenilo	S	560	Ej. 8
121	Me	Me	H	S	3,5-difluorofenilo	S	546	Ej. 8
122	Me	Me	H	R	3,5-difluorofenilo	S	546	Ej. 8
123	Et	Et	H	S	3,5-difluorofenilo	S	574	Ej. 8
124	Et	Et	H	R	3,5-difluorofenilo	S	574	Ej. 8

TABLA 21

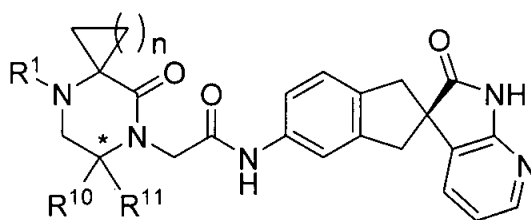


10

Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
125	Me	Me	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	fenilo	±	596	Ej. 12
126	Me	Me	H	fenilo	±	496	Ej. 12
127	Me	Me	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	fenilo	S	596	Ej. 12
128	Me	Me	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	fenilo	R	596	Ej. 12
129	Me	Me	H	fenilo	R	496	Ej. 12
130	Me	Me	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3,5-difluorofenilo	S	632	Ej. 13
131	Me	Me	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3,5-difluorofenilo	R	632	Ej. 13
132	Me	Me	Me	3,5-difluorofenilo	R	546	Ej. 13
133	Me	Me	acetilo	3,5-difluorofenilo	R	574	Ej. 13

134	Me	Me	metilsulfonilo	3,5-difluorofenilo	R	610	Ej. 13
135	H	Me	Me	fenilo	±	496	Ej. 10
136	Me	H	Me	fenilo	±	496	Ej. 10
137	H	Bn	Me	fenilo	S	572	Ej. 10
138	H	Bn	Me	fenilo	R	572	Ej. 10
139	Et	Et	Me	fenilo	±	524	Ej. 10
140	Et	Et	H	fenilo	±	538	Ej. 10
141	Et	Et	H	3,5-difluorofenilo	S	560	Ej. 10
142	H	Ph	Me	fenilo	S	558	Ej. 10
143	H	Ph	Me	fenilo	R	558	Ej. 10
144	H	<i>i</i> -Pr	Me	fenilo	S	524	Ej. 10
145	H	<i>i</i> -Pr	Me	fenilo	R	524	Ej. 10
146	H	<i>i</i> -Bu	Me	fenilo	S	538	Ej. 10
147	H	<i>i</i> -Bu	Me	fenilo	R	538	Ej. 10
148	<i>i</i> -Bu	H	Me	fenilo	S	538	Ej. 10
149	<i>i</i> -Bu	H	Me	fenilo	R	538	Ej. 10
150	CH ₂ CF ₃	H	H	3,5-difluorofenilo	R	586	Ej. 10
151	CH ₂ CF ₃	H	H	3,5-difluorofenilo	S	586	Ej. 10
152	H	CH ₂ CF ₃	H	3,5-difluorofenilo	R	586	Ej. 10
153	Me	Me	PhCH ₂	3,5-difluorofenilo	R	622	Ej. 13
154	Me	Me	CF ₃ CH ₂	3,5-difluorofenilo	R	614	Ej. 13
155	Me	Me	H	3,5-difluorofenilo	S	532	Ej. 13

TABLA 22

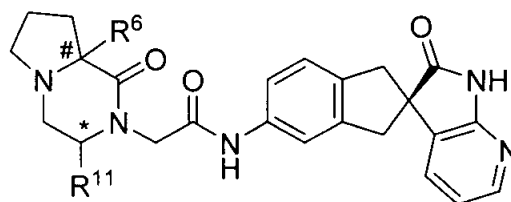


5

Ejemplo	R ¹	n	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
156	H	3	H	fenilo	R	522	Ej. 10
157	H	3	H	fenilo	S	522	Ej. 10
158	Me	1	H	fenilo	±	508	Ej. 10
159	Me	2	H	fenilo	±	522	Ej. 10
160	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3	H	3,5-difluorofenilo	R	658	Ej. 12
161	H	3	H	3,5-difluorofenilo	S	558	Ej. 12
162	H	4	H	3,5-difluorofenilo	R	572	Ej. 12
163	H	4	H	3,5-difluorofenilo	S	572	Ej. 12
164	H	3	H	2-bromo-3,5-difluorofenilo	R	636	Ej. 10
165	H	3	H	4-bromo-3,5-difluorofenilo	R	636	Ej. 10
166	H	4	Me	3,5-difluorofenilo	R	586	Ej. 13
167	H	4	Me	3,5-difluorofenilo	S	586	Ej. 13
168	H	5	Me	3,5-difluorofenilo	R	600	Ej. 13

169	H	5	Me	3,5-difluorofenilo	S	600	Ej. 13
170	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3	Me	3,5-difluorofenilo	R	672	Ej. 12
171	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3	Me	3,5-difluorofenilo	S	672	Ej. 12
172	H	3	Me	3,5-difluorofenilo	R	572	Ej. 12
173	H	3	Me	3,5-difluorofenilo	S	572	Ej. 12
174	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3	H	3,5-difluorofenilo	S	658	Ej. 12

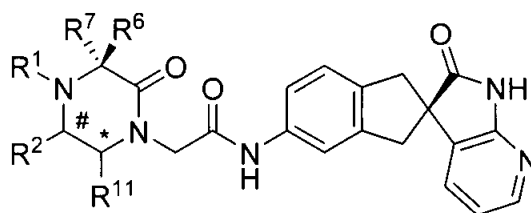
TABLA 23



5

Ejemplo	R ⁶	#	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
175	H	S	fenilo	R	508	Ej. 10
176	H	S	fenilo	S	508	Ej. 10
177	H	R	fenilo	R	508	Ej. 10
178	H	R	fenilo	S	508	Ej. 10
179	Me	S	fenilo	R	522	Ej. 10
180	Me	S	fenilo	S	522	Ej. 10
181	Me	S	3,5-difluorofenilo	R	558	Ej. 10
182	Me	S	3,5-difluorofenilo	S	558	Ej. 10

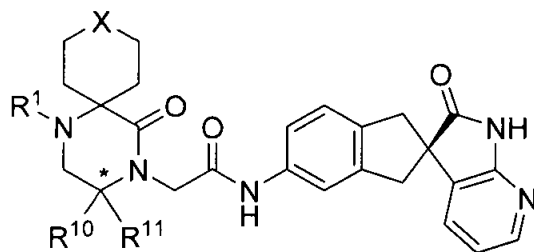
TABLA 24



Ejemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ²	#	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
183	Me	Me	H	Me	R	fenilo	R	510	Ej. 10
184	Me	Me	H	Me	S	fenilo	S	510	Ej. 10
185	Me	Me	H	Me	R	3,5-difluorofenilo	R	546	Ej. 10
186	Me	Me	H	Me	S	3,5-difluorofenilo	S	546	Ej. 10

10

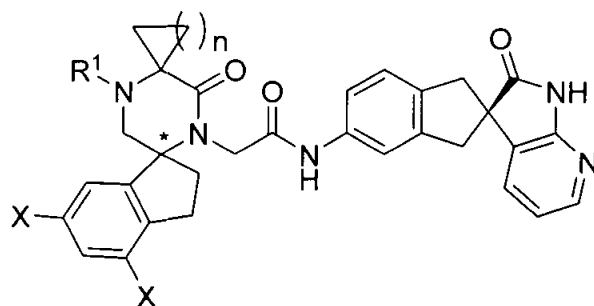
TABLA 25



Ejemplo	R^1	X	R^{10}	R^{11}	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
187	H	O	H	3,5-difluorofenilo	R	574	Ej. 10
188	H	O	H	3,5-difluorofenilo	S	574	Ej. 10

TABLA 26

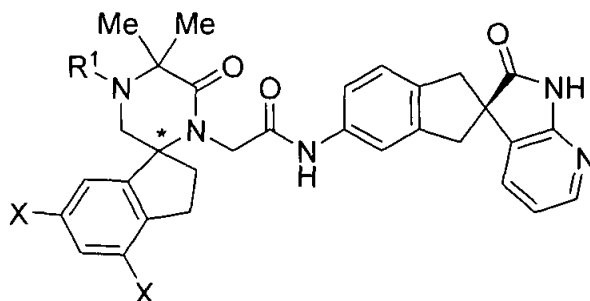
5



Ejemplo	R^1	n	X	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
189	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3	F	R	684	Ej. 13
190	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3	F	S	684	Ej. 13
191	H	3	F	R	584	Ej. 13
192	H	3	F	S	584	Ej. 13
193	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3	H	$\pm$	648	Ej. 13
194	H	3	H	$\pm$	548	Ej. 13

TABLA 27

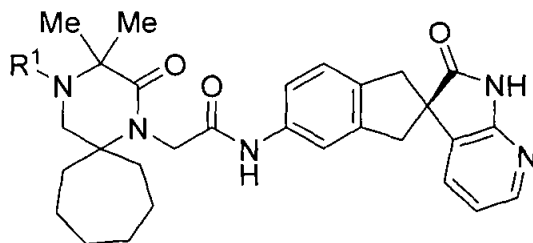
10



Ejemplo	R ¹	n	X	*	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
195	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	3	F	±	658	Ej. 13
196	H	3	F	±	558	Ej. 13

TABLA 28

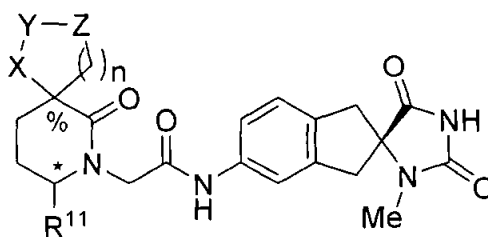
5



Ejemplo	R ¹	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
197	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	602	Ej. 13
198	H	502	Ej. 13

TABLA 29

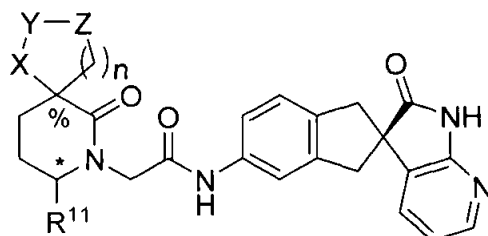
10



Ejemplo	X	Y	Z	n	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
199	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenilo	S		537	Ej. 10
200	CH ₂	CH ₂	O	2	3,5-difluorofenilo	S		553	Ej. 10

201	CH ₂	CH ₂	CH ₂	2	3,5-difluorofenilo	S		551	Ej. 10
202	NEt	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenilo	S	R	566	Ej. 10
203	NH	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenilo	S	R	538	Ej. 10

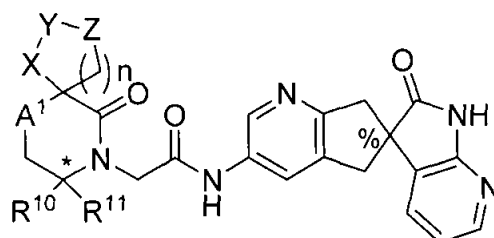
TABLA 30



5

Ejemplo	X	Y	Z	n	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
204	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenilo	S		557	Ej. 10
205	CH ₂	CH ₂	NH	2	3,5-difluorofenilo	S		572	Ej. 10
206	CH ₂	CH ₂	NMe	2	3,5-difluorofenilo	S		586	Ej. 10
207	CH ₂	enlace	enlace	1	fenilo	±		493	Ej. 10
208	CH ₂	CH ₂	O	2	3,5-difluorofenilo	S		573	Ej. 10
209	NH	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenilo	S	R	558	Ej. 10
210	NCO ₂ CH ₂ Ph	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenilo	S	R	692	Ej. 10
211	NMe	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenilo	S	R	572	Ej. 10
212	NCH ₂ CF ₃	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenilo	S	R	640	Ej. 10
213	CH ₂	CH ₂	NCO ₂ CH ₂ Ph	2	3,5-difluorofenilo	S		706	Ej. 10

TABLA 31

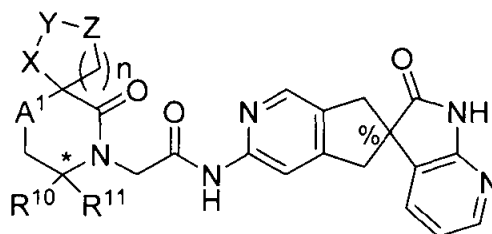


10

Ejemplo	X	Y	Z	A ¹	n	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales
---------	---	---	---	----------------	---	-----------------	-----------------	---	---	------------	-------------------------------

											relevantes
214	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorofenilo	S	±	558	Ej. 20
215	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorofenilo	S	Isómero B	558	Ej. 20
216	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorofenilo	R	Isómero A	559	Ej. 20
217	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	2	H	3,5-difluorofenilo	S	Isómero A	574	Ej. 20
218	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	Me	3,5-difluorofenilo	R	Isómero A	573	Ej. 20

TABLA 32



5

Ejemplo	X	Y	Z	A'	n	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimientos experimentales relevantes
219	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorofenilo	S	Isómero B	558	Ej. 21
220	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorofenilo	R	Isómero A	559	Ej. 21
221	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorofenilo	R	Isómero B	559	Ej. 21
222	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorofenilo	R	±	559	Ej. 21
223	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	2	H	3,5-difluorofenilo	S	Isómero A	574	Ej. 21
224	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	Me	3,5-difluorofenilo	R	Isómero A	573	Ej. 21

Aunque en los ejemplos e intermedios anteriores aparecen enantiómeros y diastereoisómeros específicos, se sobreentiende por los expertos en la técnica que modificaciones a las condiciones de reacción y a los reactivos (por ejemplo, aunque sin quedar limitadas a las mismas: usar la quiralidad opuesta para materiales de partida; catalizadores diferentes; usar la quiralidad opuesta para reactivos; elegir usar un enantiómero o diastereoisómero diferente después de una resolución quiral) proporcionarán enantiómeros y diastereoisómeros alternativos, todos los cuales están incluidos en el espíritu y alcance de la invención. Se pretende que todos los isómeros y diastereoisómeros ópticos posibles en mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos en el ámbito de esta invención. La presente invención se pretende que comprenda todas dichas formas isoméricas de estos compuestos.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado haciendo referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, substituciones, eliminaciones o adiciones de procedimientos y protocolos sin separarse del espíritu y alcance de la invención. Por

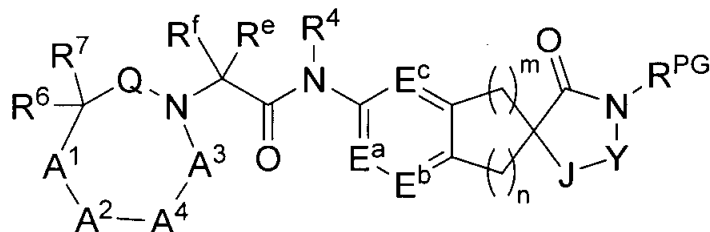
ejemplo, pueden ser aplicables dosis eficaces distintas de las dosis particulares descritas en la presente memoria anteriormente como consecuencia de variaciones en la capacidad de respuesta del mamífero que se esté tratando para cualquiera de las indicaciones anteriores con los compuestos de la invención indicados anteriormente. Del mismo modo, las respuestas

- 5 farmacológicas específicas que se observan pueden variar de acuerdo con y dependiendo de, los compuestos activos particulares que se seleccionen o de si existen vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetivos y prácticas de la presente invención. Se pretende, por lo tanto, que la invención esté definida por el alcance de
- 10 las reivindicaciones siguientes y que tales reivindicaciones sean interpretadas lo más ampliamente que sea razonable.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula I

5



I

10 en la que

 A^1 se selecciona de:

- (1) -O-
- (2) -S(O)_v-,
- 15 (3) -Si(OR^a)-alquil C₁₋₄-, donde el alquilo está sustituido o no sustituido con 1-5 halo,
- (4) -Si(alquilo C₁₋₄)₂-, donde cada alquilo independientemente no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo-,
- (5) -CR⁶R⁷-,
- (6) -N(R⁸)-,
- 20 (7) -(C=O)-,
- (8) -C(R⁸)(R^a)-,
- (9) -C(N(R^b)-SO₂R^d)(R^a)-,
- (10) -C(N(R^b)(C=O)R^a)(R^a)-,
- (11) -C(N(R^b)(C=O)OR^a)(R^a)-,
- 25 (12) -CR¹⁰R¹¹-, y
- (13) -N(R¹¹)-;

 A^2 se selecciona de entre:

- (1) -CR⁶R⁷-,
- (2) -CR¹⁰R¹¹-, y
- 30 (3) -(C=O)-,

 A^3 se selecciona de entre:

779

- (1) $-\text{CR}^6\text{R}^7-$,
- (2) $-\text{N}(\text{R}^8)-$,
- (3) $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$, y
- (4) $-\text{N}(\text{R}^{11})-$;

5 A^4 se selecciona de entre:

- (1) $-\text{CR}^6\text{R}^7-$,
- (2) $-(\text{C}=\text{O})-$,
- (3) $-\text{N}(\text{R}^8)-$,
- (4) $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$,

- 10 (5) $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, y
- (6) un enlace entre A^2 y A^3 ;

E^a se selecciona de entre:

- (1) $-\text{C}(\text{R}^{5a})=$,
- (2) $-\text{N}=$, y
- 15 (3) $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$;

E^b se selecciona de entre:

- (1) $-\text{C}(\text{R}^{5b})=$,
- (2) $-\text{N}=$, y
- (3) $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$;

20 E^c se selecciona de entre:

- (1) $-\text{C}(\text{R}^{5c})=$,
- (2) $-\text{N}=$, y
- (3) $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$;

Q se selecciona de entre:

- 25 (1) $-(\text{C}=\text{O})-$,
- (2) $-\text{SO}_2-$,
- (3) $-\text{SO}-$, y
- (4) $-\text{C}(\text{R}^a)_2-$;

R^4 se selecciona de entre:

- 30 (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 - (a) halo,
 - (b) -cicloalquilo C_{3-6} ,
 - 35 (c) $-\text{CF}_3$, y
 - (d) $-\text{O}-\text{R}^a$,
 - (3) -cicloalquilo C_{3-6} ,

(4) bencilo, y

(5) fenilo;

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 - (3) halo,
 - (4) $-OR^a$, y
 - (5) $-CN$;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 10
- (1) hidrógeno,
 - (2) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 15
- (a) halo,
 - (b) $-OR^a$,
 - (c) -cicloalquilo C_{3-6} ,
 - (d) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes
- 20
- seleccionados cada uno independientemente de:
 - (i) halo,
 - (ii) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
 - (iii) $-OR^a$,
 - (iv) $-NR^bR^c$,
 - (v) $-CN$, y
 - (vi) oxo;
- 25
- (e) $-CO_2R^a$,
 - (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 - (g) $-S(O)_vR^d$,
 - (h) $-CN$,
 - (i) $-NR^bR^c$,
 - (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 - (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 - (l) $-CF_3$,
- 30
- (m) $-O-CO_2R^d$,
 - (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 - (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$, y
- 35

- (p) $-C(=O)R^a$,
- (3) -cicloalquilo C_{3-8} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 5 (a) halo,
- (b) $-CN$,
- (c) -alquilo C_{1-4} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 halo, y
- (d) $-OR^a$,
- (4) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no
- 10 sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- 15 (c) -cicloalquilo C_{3-6} ,
- (d) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (i) halo,
- (ii) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- 20 y
- (iii) $-OR^a$,
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- 25 (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-O-CO_2R^d$,
- 30 (m) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (n) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
- (o) $-C(=O)R^a$,
- (p) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
- (q) oxo;
- 35 (5) halo,
- (6) $-OR^a$,
- (7) $-CN$,

- (8) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
- (9) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (10) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
- (11) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, y
- (12) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^a$;

5

o R^6 y R^7 y el átomo o átomos de carbono al que (a los que) están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, dioxolanilo, dioxanilo, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiapiirranilo, oxetanilo, tietanilo y tetrahidrotienilo, en los que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

10

15

- (a) $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

20

- (i) halo,
- (ii) $-\text{OR}^a$,
- (iii) $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6}$,
- (iv) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
- (v) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
- (vi) $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^d$,
- (vii) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, y
- (viii) fenilo,

25

- (b) $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6}$, estando el grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente condensado con el anillo, y estando el grupo C_{3-6} no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre:

30

- (i) halo,
- (ii) $-\text{OR}^a$,
- (iii) $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6}$,
- (iv) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
- (v) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
- (vi) $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^d$,
- (vii) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, y
- (viii) fenilo,

35

- (c) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, imidazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo y oxazolilo, estando el fenilo o heterociclo opcionalmente condensado con el anillo, y dicho fenilo o heterociclo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
- (i) halo,
 - (ii) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
 - (iii) $-OR^a$,
 - (iv) $-CO_2R^a$,
 - (v) $-O(C=O)R^a$,
 - (vi) $-CN$,
 - (vii) $-NR^bR^c$,
 - (viii) oxo,
 - (ix) $-C(=O)NR^bR^c$,
 - (x) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 - (xi) $-N(R^b)CO_2R^a$,
 - (xii) $-O(C=O)NR^bR^c$, y
 - (xiii) $-S(O)_vR^d$,
 - (d) $-OR^a$,
 - (e) $-CO_2R^a$,
 - (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 - (g) $-S(O)_vR^d$,
 - (h) $-CN$,
 - (i) halo,
 - (j) $-NR^bR^c$,
 - (k) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 - (l) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 - (m) $-O-CO_2R^d$,
 - (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 - (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
 - (p) $-C(=O)R^a$, y
 - (q) oxo;
- 35 R^8 se selecciona independientemente de entre:
- (1) hidrógeno,
 - (2) $-C(=O)R^a$,

280

- (3) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
 (4) $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^d$,
 (5) $-\text{SO}_2\text{R}^d$,
 (6) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 5 (7) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 (a) halo,
 (b) $-\text{OR}^a$,
 (c) -cicloalquilo C_{3-6} ,
 10 (d) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
 15 (i) halo,
 (ii) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo, y
 (iii) $-\text{OR}^a$,
 (iv) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 20 (v) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
 (vi) $-\text{CO}_2\text{R}^a$, y
 (vii) oxo,
 (e) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
 (f) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 25 (g) $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^d$,
 (h) $-\text{CN}$,
 (i) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (j) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
 (k) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{SO}_2\text{R}^d$,
 30 (l) $-\text{CF}_3$,
 (m) $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^d$,
 (n) $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (o) $-\text{NR}^b-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$, y
 (p) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
 35 (8) -cicloalquilo C_{3-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 (a) halo,



- (b) -CN,
- (c) -OR^a, y
- (d) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

5 o R⁷ y R⁸ y los átomos a los que están unidos se unen formando un anillo alquilo o heteroalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre N, O, y S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 10 (a) halo,
- (b) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre: halo, OR^a, CN y -C(=O)OR^a,
- (c) -OR^a, y
- 15 (d) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 20 (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) -CN,
- (d) fenilo, y
- 25 (e) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- (3) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

R¹¹ se selecciona independientemente del grupo constituido por:

- 30 fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo, azepinilo, azepanilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiranilo, dihidrobenzotipiranilsulfona, furilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo,
- 35 imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, 4-oxonaftiridinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiridilo,

2-oxoquinolinilo, piperidilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroimidazopiridinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo, triazolilo, isoxazolilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiraniilo, oxetanilo, tetrahidrotiapiiraniilo, y tietanilo, donde R^{11} no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} ;

10

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (1) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 - (a) halo,
 - (b) $-OR^a$,
 - (c) -cicloalquilo C_{3-6} ,
 - (d) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
 - (i) halo,
 - (ii) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo, y
 - (iii) $-OR^a$,
 - (e) $-CO_2R^a$,
 - (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 - (g) $-S(O)_vR^d$,
 - (h) $-CN$,
 - (i) $-NR^bR^c$,
 - (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 - (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 - (l) $-CF_3$,
 - (m) $-O-CO_2R^d$,
 - (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 - (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$, y
 - (p) $-C(=O)R^a$,

- (2) -cicloalquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (a) halo,
 - (b) -CN,
 - 5 (c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
 - (d) -OR^a, y
 - (e) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 - (i) -OR^a,
 - 10 (ii) halo,
 - (iii) -CN, y
 - (iv) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
- (3) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:
- (a) halo,
 - 20 (b) -OR^a,
 - (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
 - (d) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 - (i) halo,
 - 25 (ii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
 - (iii) -OR^a,
 - (e) -CO₂R^a,
 - (f) -C(=O)NR^bR^c,
 - 30 (g) -S(O)_vR^d,
 - (h) -CN,
 - (i) -NR^bR^c,
 - (j) -N(R^b)C(=O)R^a,
 - (k) -N(R^b)SO₂R^d,
 - 35 (l) -O-CO₂R^d,
 - (m) -O-(C=O)-NR^bR^c,
 - (n) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c,

- (o) $-C(=O)R^a$, y
- (p) $-alquilo\ C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- (4) halo,
- (5) oxo,
- 5 (6) $-OR^a$,
- (7) $-CN$,
- (8) $-CO_2R^a$,
- (9) $-C(=O)R^a$,
- (10) $-NR^bR^c$,
- 10 (11) $-S(O)_vR^d$,
- (12) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (13) $-O-CO_2R^d$,
- (14) $-N(R^b)CO_2R^d$,
- (15) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- 15 (16) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,
- (17) $-SO_2NR^bR^c$,
- (18) $-N(R^b)SO_2R^d$,

o R^{15a} y R^{15b} y el/los átomo(s) al/a los que están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tietanilo y tetrahidrotienilo, en los que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

20

- 25 (a) $-alquilo\ C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- (iii) $-cicloalquilo\ C_{3-6}$,
- 30 (iv) $-CO_2R^a$,
- (v) $-NR^bR^c$,
- (vi) $-S(O)_vR^d$,
- (vii) $-C(=O)NR^bR^c$, y
- (viii) fenilo,
- 35 (b) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolinilo, tiazolilo y oxazolilo, estando dicho

fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:

- 5
- (i) halo,
 - (ii) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
- y
- (iii) $-OR^a$,
- 10
- (c) $-OR^a$,
 - (d) halo,
 - (e) $-CO_2R^a$,
 - (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 - (g) $-S(O)_vR^d$,
 - (h) $-CN$,
 - (i) $-NR^bR^c$,
 - (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- 15
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 - (l) $-O-CO_2R^d$,
 - (m) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 - (n) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$, y
 - (o) $-C(=O)R^a$;
- 20 R^{PG} se selecciona independientemente de entre:
- (1) hidrógeno,
 - (2) -alquilo C_{1-6} que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
 - (3) $-CH_2OR^a$,
 - (4) $-CH_2-O-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$,
- 25
- (5) $-CH_2OP(=O)(OR^c)_2$,
 - (6) $-(CH_2)_k$ -fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- (a) halo,
 - (b) $-OR^a$,
- 30
- (c) $-CN$, y
 - (d) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

J se selecciona independientemente de entre:

- 35
- (1) $=C(R^{16a})-$,
 - (2) $-CR^{17}R^{18}-$,
 - (3) $-C(=O)-$, y
 - (4) $-N(R^b)-$;

Y se selecciona independientemente de entre:

- (1) $=C(R^{16b})-$,
 (2) $-CR^{17}R^{18}-$,
 (3) $-C(=O)-$,
 (4) $=N-$, y
 5 (5) $-N(R^{16b})-$;

R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) halo,
 (3) $-OR^a$,
 10 (4) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 (a) halo,
 (b) $-OR^a$,
 (c) $-CN$,
 15 (d) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidínilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-5 sustituyentes que se seleccionan
 20 cada uno independientemente de entre:
 (i) $-OR^a$,
 (ii) halo,
 (iii) $-CN$,
 (iv) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 25 (5) fenilo o heterociclo en el que heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidínilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 30 (a) halo,
 (b) $-CN$,
 (c) $-OR^a$,
 (d) nitro,
 (e) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;
 35

o R^{17} y R^{18} y el átomo al que están unidos se unen formando un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo que se selecciona de entre N, O, y

S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 5
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
 - (d) fenilo;

R^{16a} y R^{16b} se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 10
- (1) hidrógeno,
 - (2) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 15
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
 - (d) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, isoxazolilo y morfolinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno
- 20
- independientemente de entre:
 - (i) halo,
 - (ii) -OR^a,
 - (iii) -CN, y
 - (iv) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6
- 25
- halo,
 - (3) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, isoxazolilo y morfolinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están
- 30
- sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 - (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
- 35
- (d) -alquilo C₁₋₄, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
 - (e) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (i) halo,
(ii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
y
(iii) -OR^a,
- 5 (4) halo,
(5) -OR^a,
(6) -CN,
(7) -CO₂R^a,
(8) -NR^bR^c, y
10 (9) -C(=O)NR^bR^c;

o R^{16a} y R^{16b} y el/los átomo(s) al/a los que están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, dihidrotienilo y dihidrotiopiranilo, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

(a) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 20 (i) halo,
(ii) -OR^a,
(iii) -cicloalquilo C₃₋₆,
(iv) fenilo o heterociclo, en el que heterociclo se selecciona de entre
25 piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo,
piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo y morfolinilo, y dichos fenilo o
heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-5
sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de
entre:

- 30 (I) -OR^a,
(II) halo,
(III) -CN, y
(IV) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido
con 1-6 halo,
35 (v) -CO₂R^a,
(vi) -NR^bR^c,
(vii) -S(O)_vR^d,
(viii) -C(=O)NR^bR^c,

289

- (ix) $-N(R^b)CO_2R^a$, y
 (x) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 (b) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre
 5 piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo,
 piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo y morfolinilo, y dichos fenilo o
 heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-5 sustituyentes
 que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
 (v) halo,
 (vi) $-OR^a$,
 10 (vii) $-CN$, y
 (viii) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 (c) halo,
 (d) $-S(O)_vR^d$,
 (e) $-OR^a$,
 15 (f) $-CN$,
 (g) $-C(=O)R^a$,
 (h) $-NR^bR^c$,
 (i) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (j) $-CO_2R^a$,
 20 (k) $-(NR^b)CO_2R^a$,
 (l) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 (m) $-(NR^b)-(C=O)-NR^bR^c$,
 (n) óxido,
 (o) oxo, y
 25 (p) $-(NR^b)SO_2R^d$;

R^a se selecciona independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) $-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-7 sustituyentes que se
 30 seleccionan cada uno independientemente de entre:
 (a) halo,
 (b) $-O-alquilo C_{1-6}$, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 (c) hidroxilo,
 (d) $-CN$, y
 35 (e) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre
 piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo,
 furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo,
 tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están

sustituídos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 5
- (i) halo,
 - (ii) -O-alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 - (iii) -CN,
 - (iv) nitro,
 - (v) hidroxilo, y
 - (vi) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,

- 10
- (3) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 15
- (a) halo,
 - (b) -CN,
 - (c) -O-alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 - (d) nitro,
 - (e) hidroxilo, y
 - (f) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
- 20

- (4) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

^{Rb} y R_c se seleccionan independientemente de entre:

- 25
- (1) hidrógeno,
 - (2) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-7 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- 30
- (a) halo,
 - (b) -OR^a,
 - (c) -CN,
 - (d) -CO₂R^a,
 - (e) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 35

- (i) halo,

pal

- (ii) -OR^a,
(iii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
(iv) nitro,
- 5 (3) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 10 (a) halo,
(b) -OR^a,
(c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
(d) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
- 15 (e) -CN, y
(f) -CO₂R^a,
- (4) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo; o R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos se unen formando un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre N, O, y S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 20 (a) halo,
(b) -OR^a, y
(c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
(d) fenilo;
- 25 R^d se selecciona independientemente de entre:
- (1) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 30 (a) halo,
(b) -OR^a,
(c) -CO₂R^a,
(d) -CN, y
(e) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre
- 35 piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están

sustituídos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (i) halo,
 (ii) -OR^a,
 5 (iii) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 y
 (iv) nitro,

- (2) fenilo o heterociclo, en el que dicho heterociclo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, tienilo, piridazinilo, piperidinilo, azetidinilo, furanilo, piperazinilo, 10 pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazinilo, y dichos fenilo o heterociclo no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (a) halo,
 (b) -OR^a,
 15 (c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo,
 (d) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo
 (e) -CN, y
 (f) -CO₂R^a, y
 (3) -cicloalquilo C₃₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo;

- 20 R^e y R^f se seleccionan independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₄, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
 (3) fenilo, y
 25 (4) bencilo

- o donde R^e y R^f y el átomo al que están unidos se unen formando un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo que se selecciona de entre N, O, y S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada 30 uno independientemente de entre:

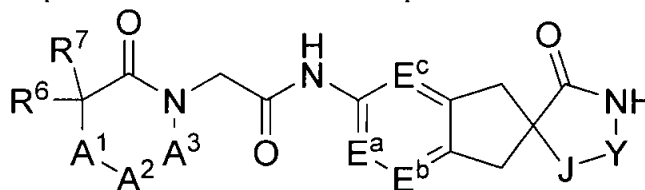
- (a) halo,
 (b) -OR^a,
 (c) -alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo, y
 (d) fenilo;

- 35 m es 1, 2 ó 3;
 n es 1, 2 ó 3;
 v es 0, 1 ó 2;

k es 0, 1 ó 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

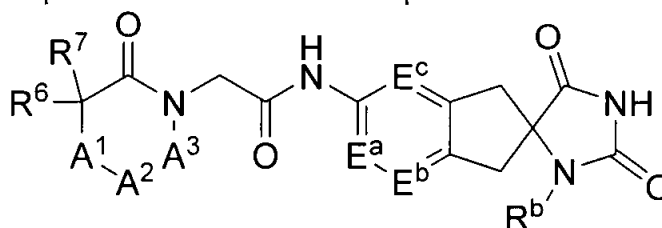
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia:



Ia

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

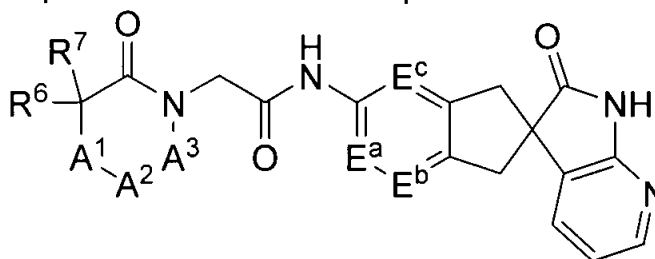
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ib:



Ib

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ic:



Ic

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

- 20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A¹ se selecciona de entre:

- (1) -O-
- (2) -S(O)_v-,

- (3) $-\text{CR}^6\text{R}^7-$,
 (4) $-\text{N}(\text{R}^8)-$,
 (5) $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^b)(\text{C}=\text{O})\text{OR}^a)(\text{R}^a)-$,
 (6) $-(\text{C}=\text{O})-$, y
 5 (7) $-\text{N}(\text{R}^{11})-$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A^2 se selecciona independientemente de $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$ y $-(\text{C}=\text{O})-$, o en el que A^3 se selecciona independientemente de $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$ y $-\text{N}(\text{R}^{11})-$; o en el que A^4 se selecciona
 10 independientemente de $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, $-\text{N}(\text{R}^8)-$, y un enlace entre A^2 y A^3 .

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que E^a se selecciona independientemente de $-\text{C}(\text{R}^{5a})=$, $-\text{N}=$ y $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$; o en el que E^b se selecciona independientemente de $-\text{C}(\text{R}^{5b})=$, $-\text{N}=$ y $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$; o en el que E^c se selecciona
 15 independientemente de $-\text{C}(\text{R}^{5c})=$, $-\text{N}=$ y $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es $-(\text{C}=\text{O})-$.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 se selecciona de entre:
 20 hidrógeno y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo.

25 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de entre: halo, fenilo y -
 30 OR^a ,
 (3) fenilo o heterociclo, que no está sustituido o está sustituido con 1-5 halo,
 (4) halo,
 (5) $-\text{OR}^a$, y
 (6) $-\text{NR}^b\text{R}^c$.

35

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 y R^7 y el átomo o átomos de carbono al(a los que) están unidos se unen formando un anillo seleccionado de

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, dioxolanilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo y piperidinilo, estando dicho anillo no sustituido o sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de:

- 5 (1) alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de entre: halo y -OR^a,
- (2) fenilo o piridilo, donde el fenilo o piridilo están opcionalmente condensados con el anillo, y dicho fenilo y piridilo no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de: halo, -OR^a y -
- 10 alquilo C_{1-4} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro,
- (3) halo, y
- (4) -CO₂R^a.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁸ se selecciona de entre:

15 hidrógeno, -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -SO₂R^d y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-5 fluoro.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁸ y R⁷ y los átomos a los que están unidos se unen formando un anillo alquilo o heteroalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que

20 opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre N, O, y S, en el que el azufre está opcionalmente oxidado dando la sulfona o sulfóxido, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- (1) halo,
- 25 (2) fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre: halo, OR^a, CN y -C(=O)OR^a,
- (3) -OR^a, y
- (4) -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-6 halo.

30 15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹⁰ se selecciona de entre: hidrógeno y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con fluoro.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹¹ se selecciona independientemente del grupo constituido por:

35 fenilo, furanilo, pirazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, tetrazolilo, tienilo, triazolilo, e isoxazolilo, en el que R¹¹ no está sustituido o está sustituido con 1-5

sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} y R^{15b} .

17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{PG} se selecciona de entre:
5 hidrógeno y -alquilo C_{1-6} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 halo.

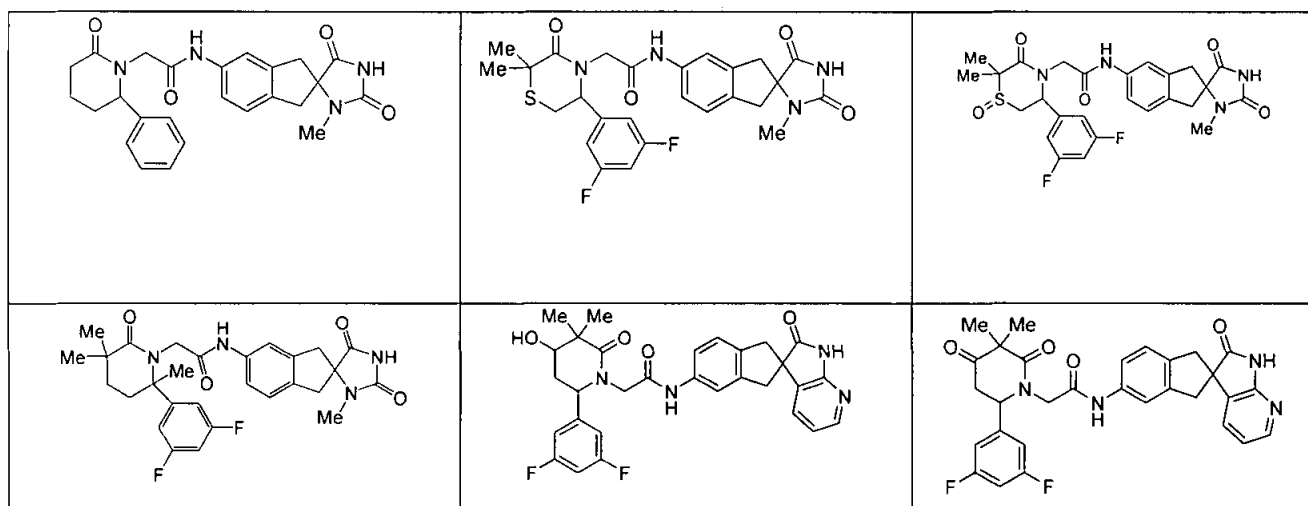
18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que J es $=C(R^{16a})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ o $-N(R^b)-$; y en el que Y es $=C(R^{16b})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ o $-C(=O)-$.

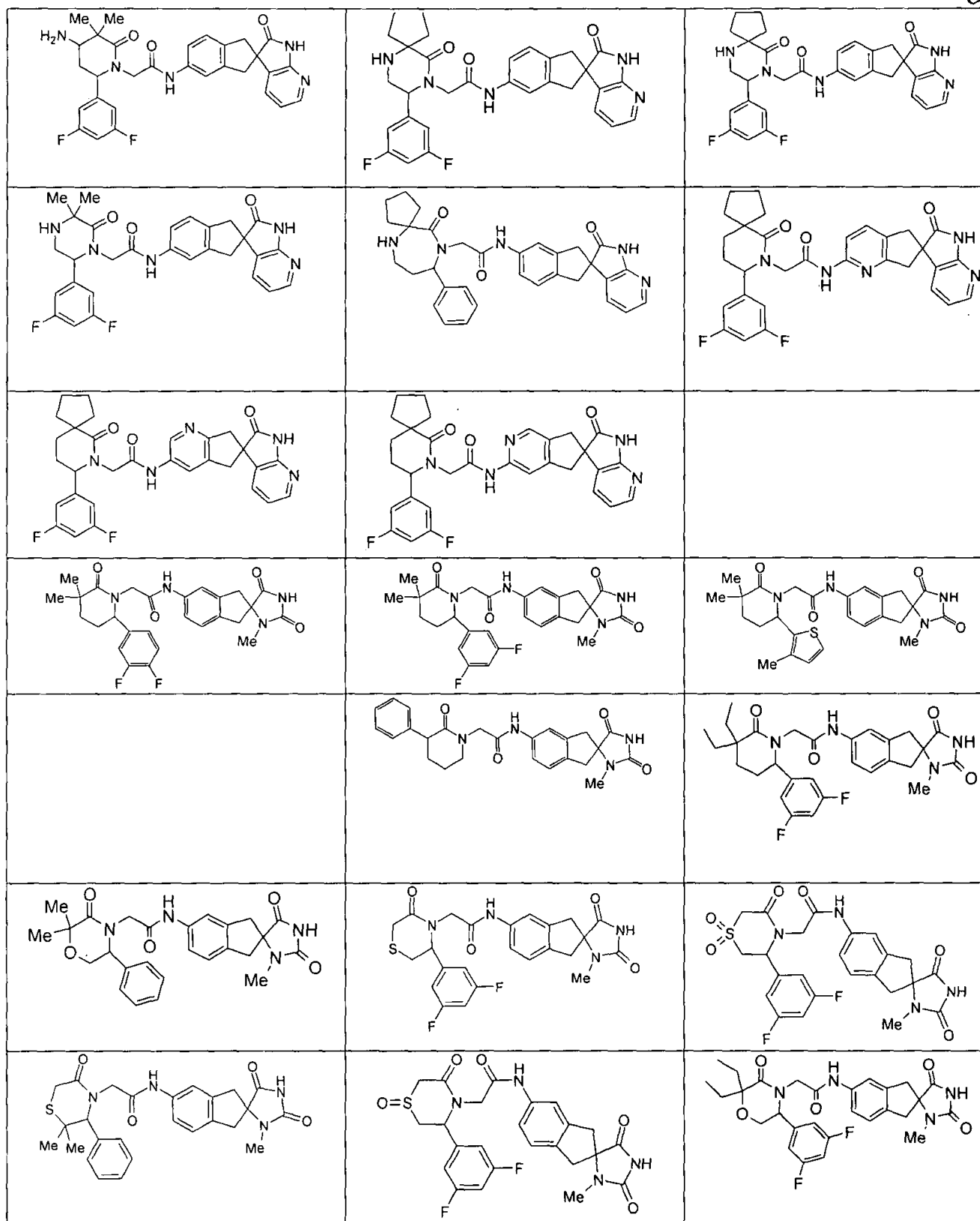
19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{16a} y R^{16b} se seleccionan independientemente de entre:

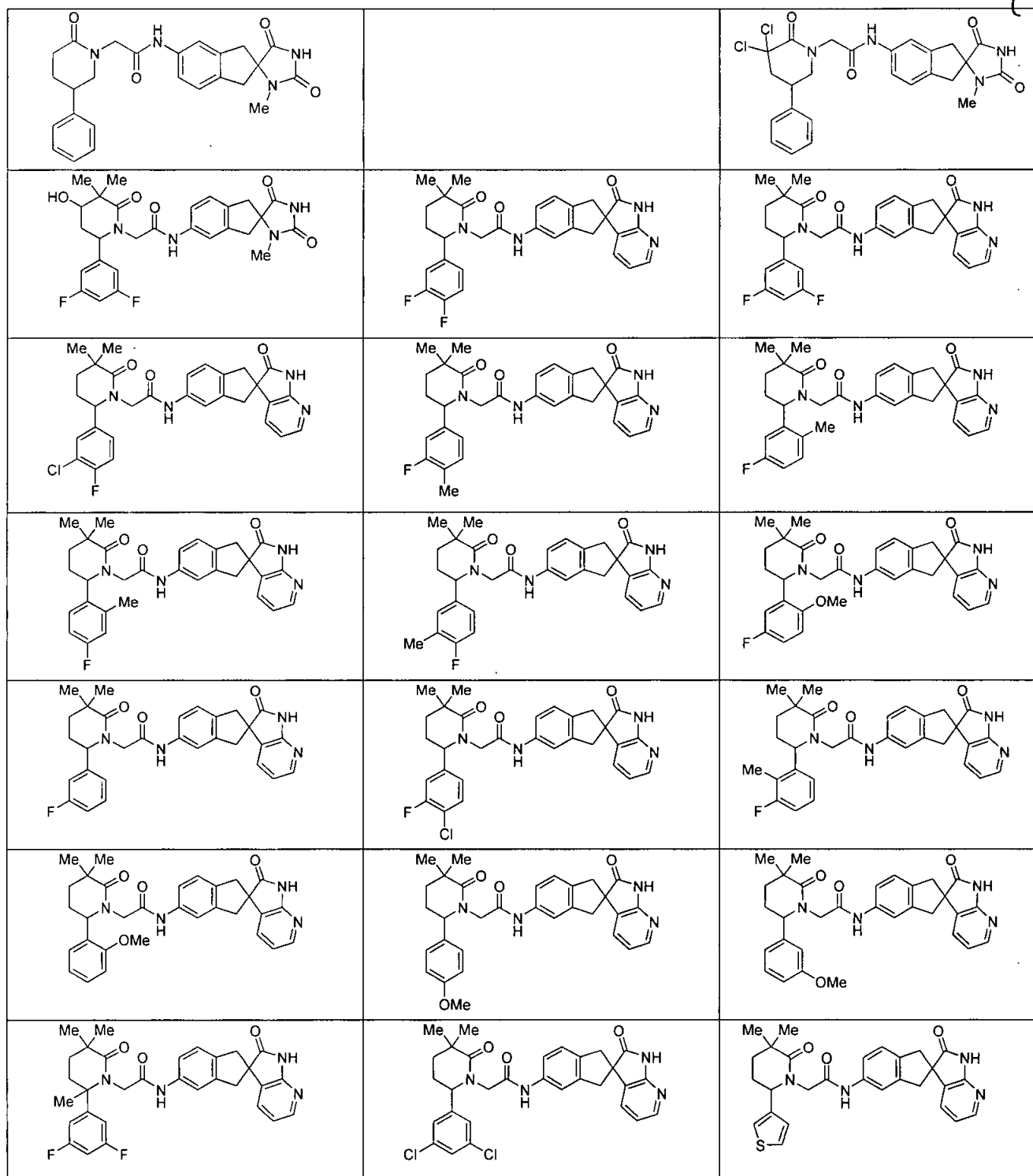
- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C_{1-4} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 fluoro, y
- (3) fenilo o heterociclo, estando dicho heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, isoxazolilo y morfolinilo.

20. En una realización de la presente invención R^{16a} y R^{16b} y el átomo(s) de carbono al (a los) que están unidos se unen formando un anillo que se selecciona de entre fenilo, piridilo y pirimidinilo, y dicho anillo no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente de entre: halo, $-OR^a$ y -alquilo C_{1-4} , que no está sustituido o está sustituido con 1-3 fluoro.

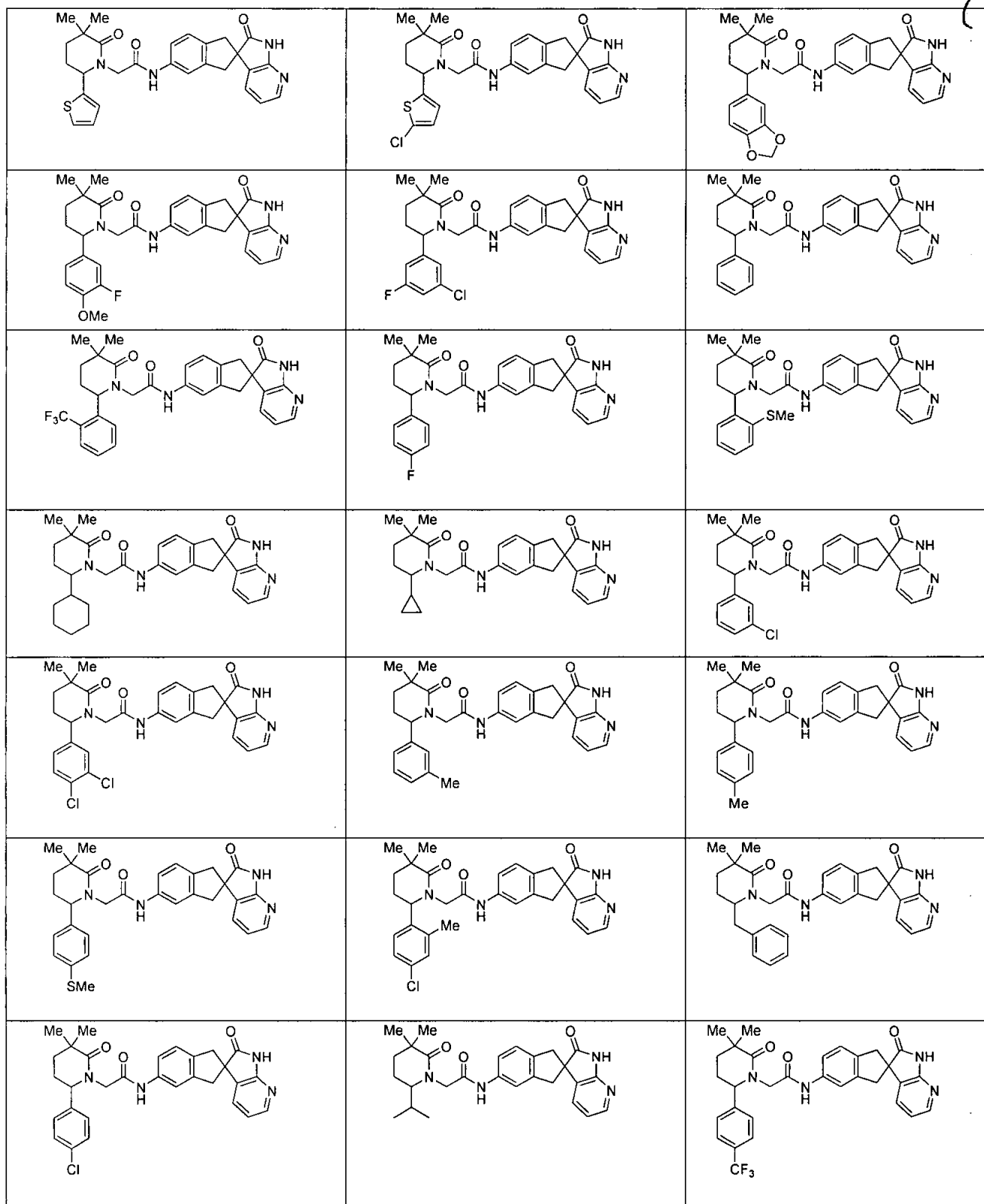
21. Un compuesto que se selecciona de entre:



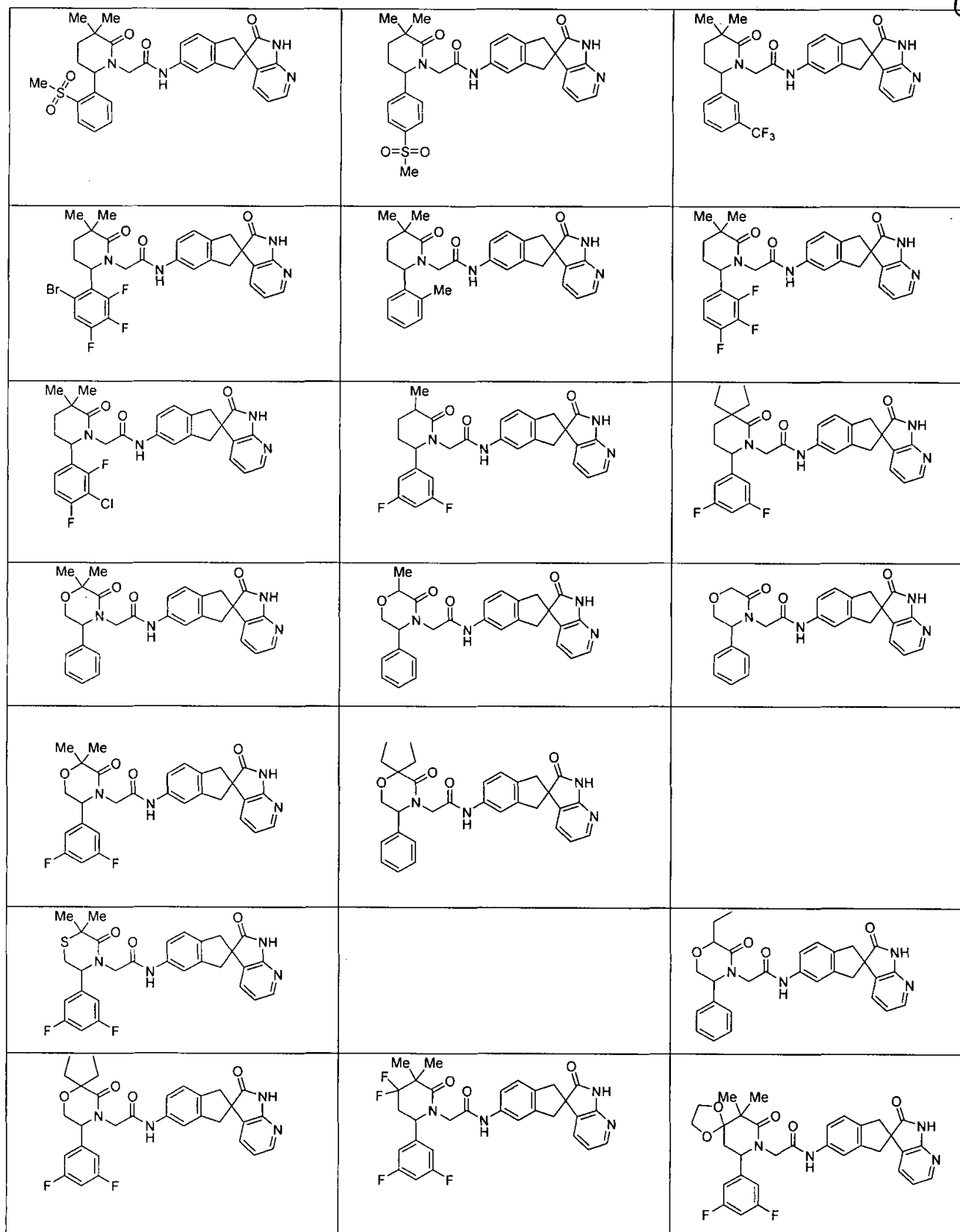




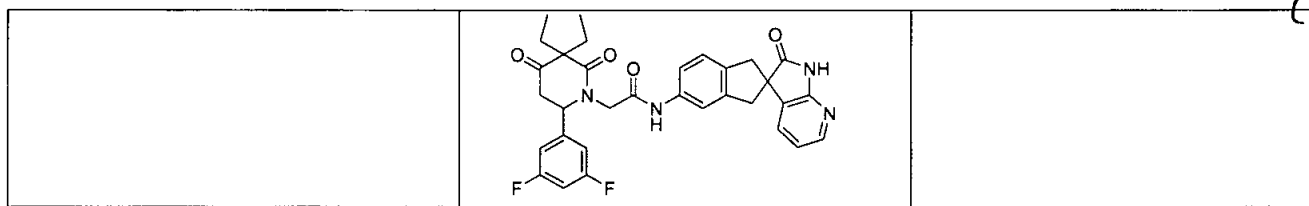
gag



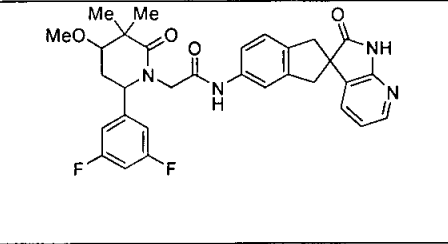
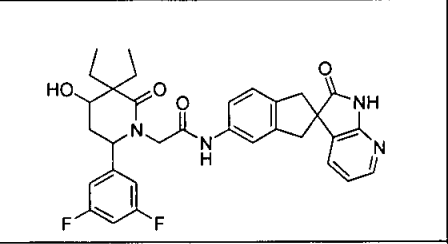
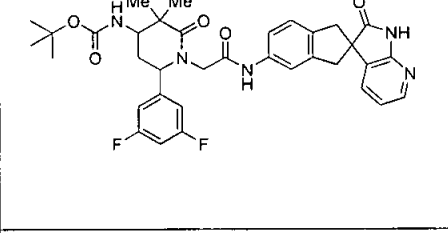
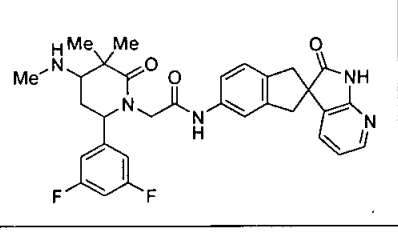
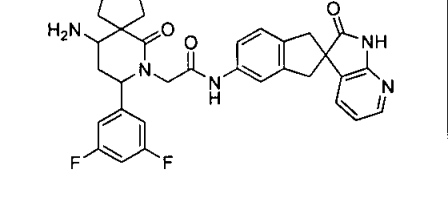
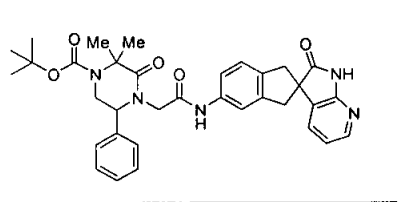
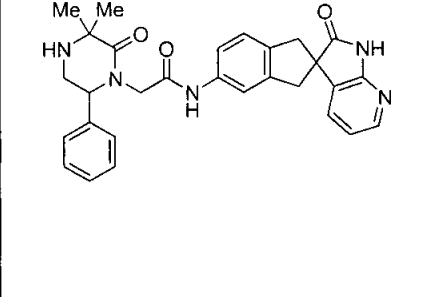
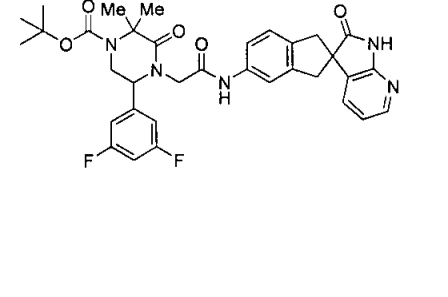
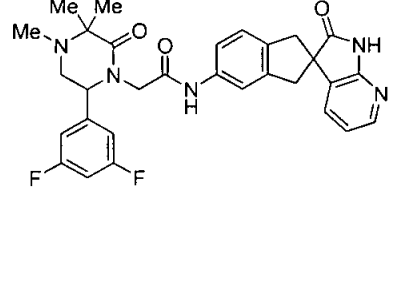
200



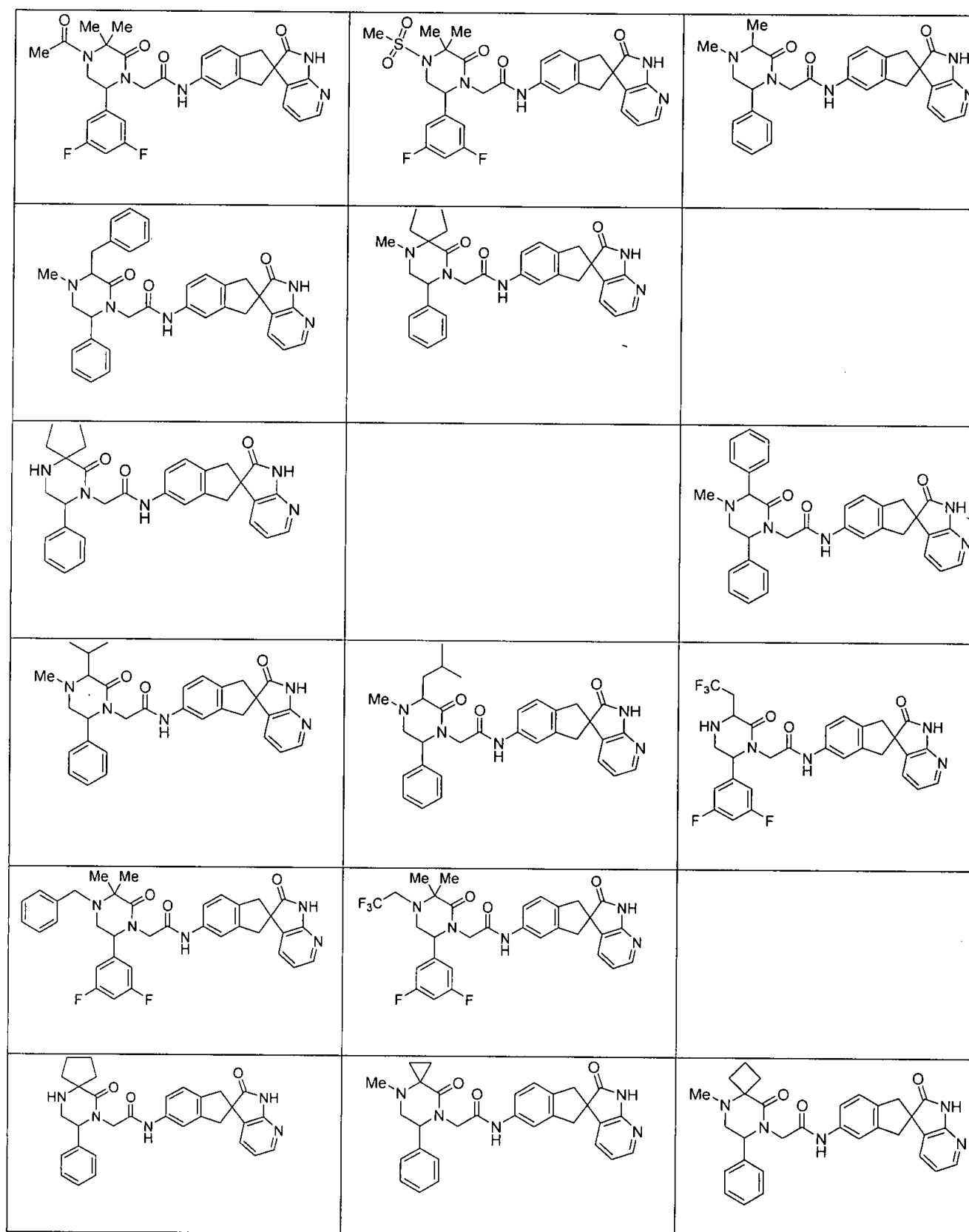
301



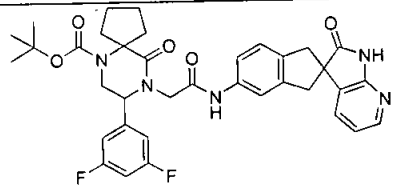
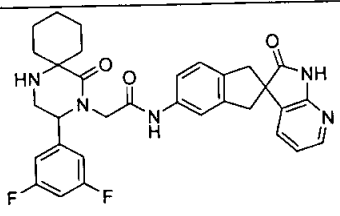
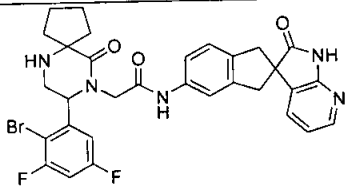
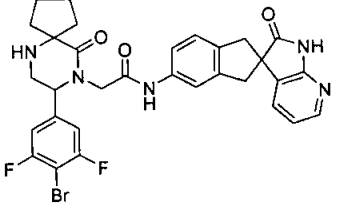
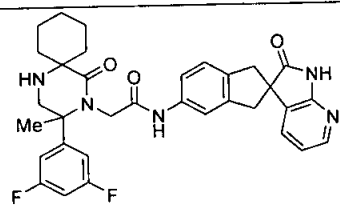
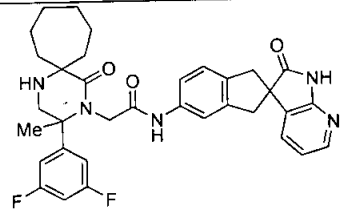
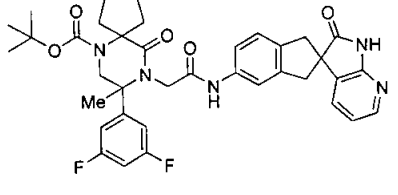
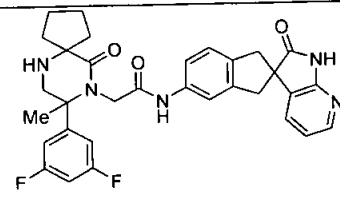
302

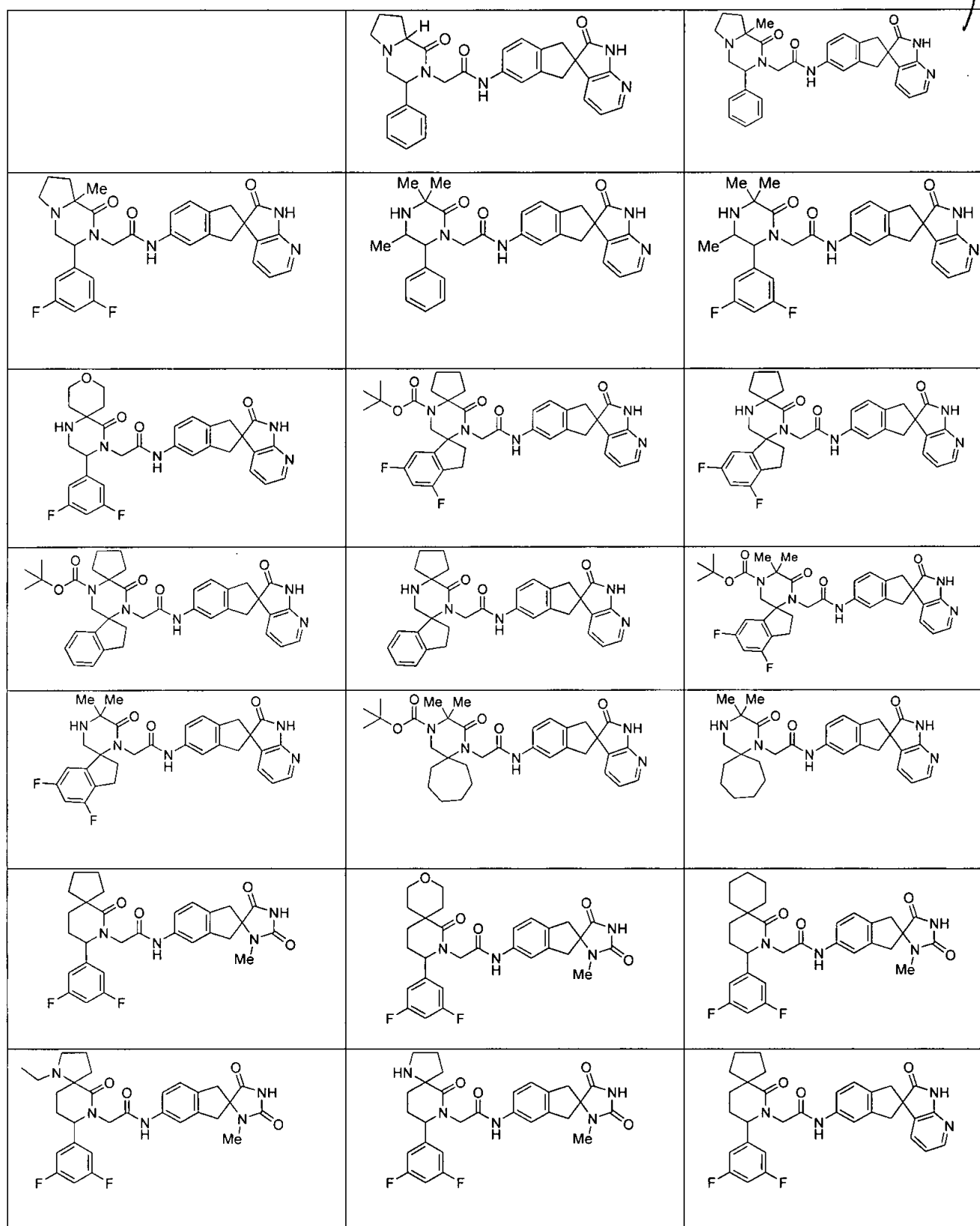
203

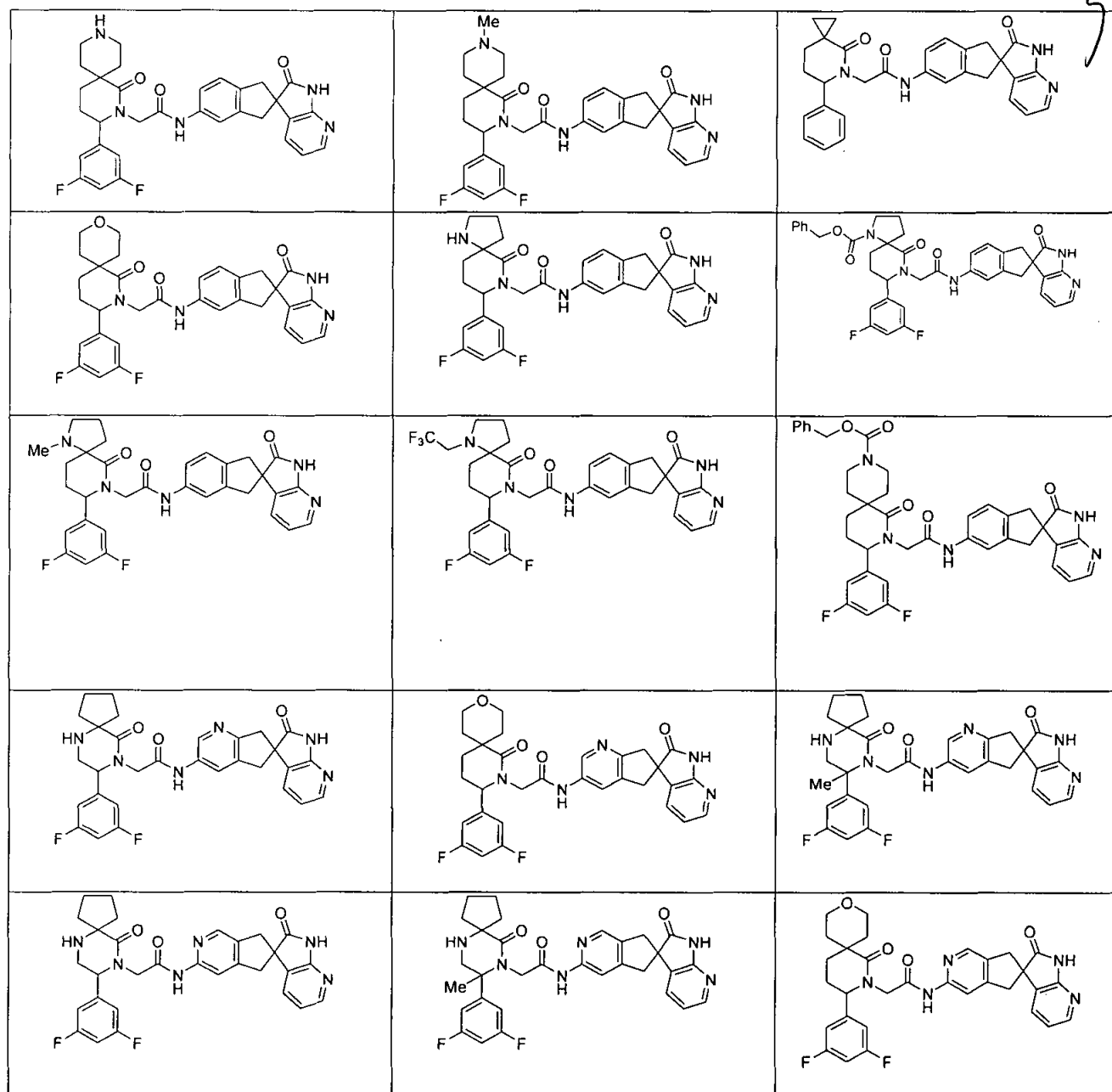




305





y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales.

- 5 22. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y el compuesto de la reivindicación 1.



23. Un procedimiento para antagonizar la actividad del receptor CGRP en un mamífero que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

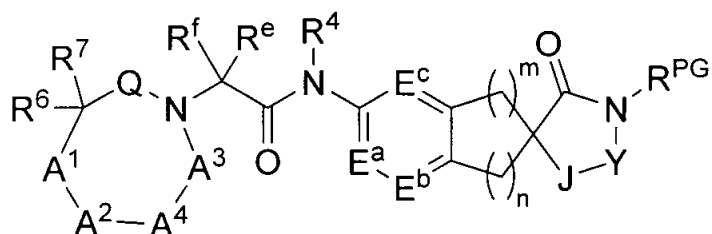
5 24. Un procedimiento para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de cefalea, migraña o cefalea en racimos en un paciente mamífero que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

2088

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la fórmula I:

5



I

10 (en la que las variables A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , m , n , J , Q , R^4 , E^a , E^b , E^c , R^6 , R^7 , R^e , R^f , R^{PG} e Y son tal como se describen en la presente memoria) que son antagonistas de los receptores CGRP y que son de utilidad en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que está implicado CGRP, tales como migraña. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de tales enfermedades en las que está implicado CGRP.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/010952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D401/12	C07D409/14	C07D413/12	C07D417/12	C07D471/04
C07D519/00	A61K31/403	A61K31/407	C07D471/20	A61K31/4184
A61K31/4188	A61K31/4439	A61K31/438	A61K31/4965	A61K31/499
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
Y	WO 2006/029153 A (MERCK & CO INC [US]; BELL IAN M [US]; STUMP CRAIG A [US]) 16 March 2006 (2006-03-16) page 3, line 9 - line 12 claim 1			1,22
Y	WO 2004/083187 A (MERCK & CO INC [US]; BELL IAN M [US]; THEBERGE CORY R [US]; WILLIAMS T) 30 September 2004 (2004-09-30) page 3, line 8 - line 12 claim 1			1,22
Y	WO 2006/031606 A (MERCK & CO INC [US]; WILLIAMS THERESA M [US]; BURGEY CHRISTOPHER S [US]) 23 March 2006 (2006-03-23) page 3, lines 8-12 claim 1			1,22
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 10 October 2007			Date of mailing of the international search report 17/10/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Fanni, Stefano	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/010952

310

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/010952

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 23-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/010952

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2006029153	A	16-03-2006	AU	2005282466 A1	16-03-2006
			CA	2579221 A1	16-03-2006
			EP	1791843 A2	06-06-2007
WO 2004083187	A	30-09-2004	AU	2004221891 A1	30-09-2004
			CA	2518852 A1	30-09-2004
			EP	1606264 A1	21-12-2005
			JP	2006520387 T	07-09-2006
WO 2006031606	A	23-03-2006	AU	2005285197 A1	23-03-2006
			CA	2579840 A1	23-03-2006
			EP	1796678 A2	20-06-2007

313

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-118017- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 16:23:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 312

rcio
JCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Felcar Navarro
Firma Responsable

Fecha 8-11-05

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

314

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO INC

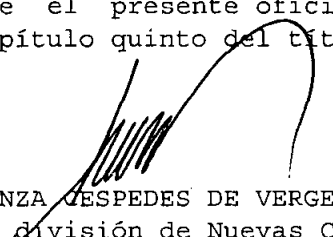
REFERENCIA	Radicación No.	8 118017
	Solicitud internacional	PCT/US2007/010952
	Fecha inicio fase nacional	09/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16075

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA TESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 DIC. 2008
adpall