Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-273132- -00000-0000
Fecha: 2013-11-20 16:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE!YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SOLICITUD DE PA

INVENCIÓ

TITULO: DERIVADOS DE LA PIPERIDINA 3-ESPIROCÍCLICA COMO AGONISTAS DE RECEPTORES DE LA GHRELINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel, Zuisa

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 20 de noviembre de 2013

P2013/000193

OLARTEM
OLARTE MOURE & ASOC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-273132- -00000-0000
Fecha: 2013-11-20 16:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000193**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
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/IB2012/052649 Fecha Mayo 25, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/164473 A1 Fecha Diciembre 06, 2012

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE LA PIPERIDINA 3-ESPIROCÍCLICA COMO AGONISTAS DE RECEPTORES DE LA GHRELINA**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/10, C07D 487/10, A61K 31/438, A61P 1/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 27, 2011	61/490,848
US	Noviembre 17, 2011	61/560,960
US	Mayo 03, 2012	61/642,116

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha** _____

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Poderes, si fuere el caso.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] *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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2012/052649

Ameet Vijay AMBARKHANE
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Wiblehurst Road, Horsham,
West Sussex Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: India

Gurdip BHALAY
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Wiblehurst Road, Horsham,
West Sussex Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Martin BECKETT
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Wiblehurst Road, Horsham,
West Sussex Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

James DALE
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Wiblehurst Road, Horsham,
West Sussex Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Ahmed HAMADI
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Wiblehurst Road, Horsham,
West Sussex Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Francesa

Alessandro MAZZACANI
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Wiblehurst Road, Horsham,
West Sussex Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Italiana

Jeffrey MCKENNA
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Wiblehurst Road, Horsham,
West Sussex Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Christopher THOMSON
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Wiblehurst Road, Horsham,
West Sussex Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

4

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 111450

Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 13:42:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	558995802	31/10/2013	15.438.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

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

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-273132- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 13 / 11 / 20 / (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
9080		3

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-273132-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	**Soporte Documental**
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
EL C.D ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 6 ARCHIVOS. 6 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

Ce.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-273132- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDA. ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000193**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
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/IB2012/052649 Fecha Mayo 25, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/164473 A1 Fecha Diciembre 06, 2012

6

Título (54) **DERIVADOS DE LA PIPERIDINA 3-ESPIROCÍCLICA COMO AGONISTAS DE RECEPTORES DE LA GHRELINA**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/10, C07D 487/10, A61K 31/438, A61P 1/00

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 27, 2011	61/490,848
US	Noviembre 17, 2011	61/560,960
US	Mayo 03, 2012	61/642,116

9

Comprobante de pago No. 13- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] 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.
- [x] 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

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

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

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

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

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

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. 8346

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

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from AMBARKHANE, Ameet Vijay to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 10 May 2012 (10.05.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BHALAY, Gurdip to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 14 May 2012 (14.05.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BECKETT, Martin to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 10 May 2012 (10.05.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DALE, James to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 14 May 2012 (14.05.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HAMADI, Ahmed to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 16 May 2012 (16.05.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MAZZACANI, Alessandro to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 14 May 2012 (14.05.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MCKENNA, Jeffrey to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 16 May 2012 (16.05.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from THOMSON, Christopher to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 14 May 2012 (14.05.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from Novartis Pharmaceuticals UK Limited to NOVARTIS AG, dated 22 May 2012 (22.05.2012)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 December 2012 (06.12.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/164473 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/10 (2006.01) *A61K 31/438* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2012/052649

(22) International Filing Date:
25 May 2012 (25.05.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/490,848 27 May 2011 (27.05.2011) US
61/560,960 17 November 2011 (17.11.2011) US
61/642,116 3 May 2012 (03.05.2012) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **AMBARKHANE, Ameet Vijay** [IN/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex Sussex RH12 5AB (GB). **BHALAY, Gurdip** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex Sussex RH12 5AB (GB). **BECKETT, Martin** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex Sussex RH12 5AB (GB). **DALE, James** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex Sussex RH12 5AB (GB). **HAMADI, Ahmed** [FR/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex Sussex RH12 5AB (GB). **MAZZACANI, Alessandro** [IT/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex Sussex RH12 5AB (GB). **MCKENNA, Jeffrey** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex Sussex RH12 5AB (GB). **THOMSON, Christopher** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agent: **WOODCOCK-BOURNE, Heather**; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

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

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

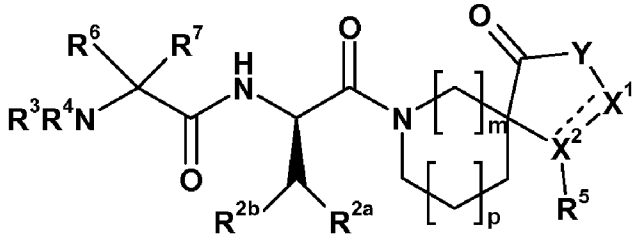
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

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

(54) Title: 3-SPIROCYCLIC PIPERIDINE DERIVATIVES AS GHRELIN RECEPTOR AGONISTS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to derivatives of formula (I), wherein the substituents are as defined in the specification; to processes for the preparation of such derivatives; pharmaceutical compositions comprising such derivatives; such derivatives as a medicament; such derivatives for the treatment of a disorder or a disease mediated by the ghrelin receptor.

WO 2012/164473 A1

3-Spirocyclic piperidine derivatives as ghrelin receptor agonists

Field of the invention

The present invention relates to 3-spirocyclic piperidine derivatives; processes for the preparation of such 3-spirocyclic piperidine derivatives; pharmaceutical compositions comprising such 3-spirocyclic piperidine derivatives optionally in combination with one or more other pharmaceutically active compounds; such 3-spirocyclic piperidine derivatives optionally in combination with one or more other pharmaceutically active compounds as a medicament; such 3-spirocyclic piperidine derivatives optionally in combination with one or more other pharmaceutically active compounds for the treatment of disorders/diseases characterized by gastrointestinal (GI) dysmotility; and the use of such 3-spirocyclic piperidine derivatives for the preparation of a pharmaceutical composition (medicament) for the treatment of disorders/diseases characterized by gastrointestinal (GI) dysmotility.

Background of the invention

Ghrelin is a hormone which has been shown to be the endogenous ligand for a G protein-coupled receptor (GPCR), type 1 growth hormone secretagogue receptor (hGHS-R1a)(Howard *et al.*, Science, 1996, 273, 974-977).

Ghrelin is primarily synthesized in the stomach (Kojima *et al.*, Horm. Res., 2001, 56 (Suppl. 1), 93-97. It has been found that levels of ghrelin are elevated in response to fasting or extended food restriction (Nakazato *et al.*, Nature, 2001, 409, 194-198). A large number of effects of ghrelin in humans have been reported (see for example US patent application US2008/0194672, background section).

Ghrelin has been observed to improve gastrointestinal (GI) motility (Murray *et al.*, Gastroenterology, 2003, 125, 1492-1502) and symptoms associated with conditions of altered GI transit like gastroparesis (e.g. Tack *et al*., Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22: 847–853) and functional dyspepsia (e.g. Akamizu *et al.,* Eur J Endocrinol. 2008, 158, 491-498). Thus, ghrelin agonists may be useful in treating conditions associated with reduced or restricted GI motility.

Ghrelin has been observed to have additional endocrine effects including modulation of growth hormone (GH) levels (Howard *et al*., Science, 1996, 273, 974-977; Kojima *et al*., Nature 1999, 402, 656-660) as well as control of appetite, satiety and energy homeostasis (Cummings, Physiol Behav, 2006, 89, 71-84). Ghrelin receptor agonists may therefore be useful as therapeutics for conditions where modulation of GH release and/or food intake

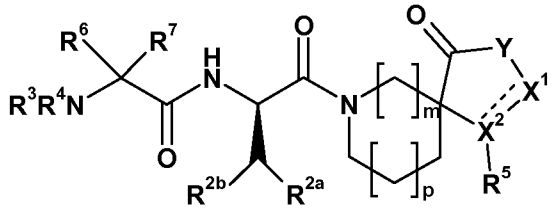
could be beneficial, for example for conditions such as growth retardation, muscle wasting disorders (e.g. sarcopenia or cachexia associated with, for example, cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), congestive heart failure (CHF), renal failure or Parkinson's Disease), anorexia and recovery from acute trauma (e.g. burns, spinal cord injury, hip fracture, head trauma and major surgery) or critical illness (DeBoer, 2011, Mol Cell Endocrinol).

Hence, it is the object of this invention to provide novel ghrelin receptor agonists.

WO 97/11697 (Merck) describes 3-spirolactam, 3-spiroamino, 3-spirolactone and 3-spirobenzopyran piperidines and pyrrolidines for the release of growth hormone.

Summary of the invention

In a first aspect, there is provided a compound of formula (I),



(I)

wherein

---- is a single bond or a double bond;

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH); or

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is N; or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH); or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is N; or

X^1 is N and X^2 is C; wherein the bond between X^1 and X^2 is a double bond if X^1 is N and X^2 is C;

n is 0 or 1;

R^{x1} is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl;

m is 1 and p is 0; or

m is 1 and p is 1; or

m is 2 and p is 1;

Y is NR^1 or O;

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4}haloalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl, -C_{1-4}alkyl-5-6membered heteroaryl, hydroxyC_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and C_{1-4} alkoxyC_{1-4} alkyl;

wherein the 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl;

R^{1a} and R^{1b} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} haloalkyl; or R^{1a} and R^{1b} together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring containing 0, 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur;

R^{2a} is selected from

(i) –A-phenyl;

(ii) –A-5-6 membered heteroaryl;

(iii) –A-4-6 membered heterocyclyl;

(iv) –A-C_{5-6}cycloalkyl;

(v) –D-8-10 membered fused bicyclic ring system;

wherein the phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

A is selected from a bond, $-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-O-$, $-O-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-S-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-S(O)-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-S(O)_2-$, $-S-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-S(O)-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-S(O)_2-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-NR^{A3}-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-NR^{A3}-$ and $-(CR^{A1})=(CR^{A1})-$;

D is a bond, –O- or $-(CR^{D1}R^{D2})-$;

R^{A1}, R^{A2} and R^{A3} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{D1} and R^{D2} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{2b} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

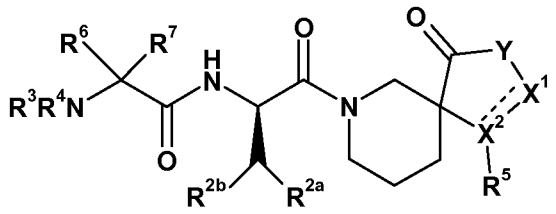
R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{3-6}cycloalkyl; or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached from a 4-6 membered heterocyclic ring containing 0, 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur; which 4-6 membered heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}hydroxyalkyl and C_{1-6}haloalkyl;

R^5 is selected from phenyl, a 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl; which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a second aspect, there is provided a compound of formula (I),



(I)

wherein

---- is a single bond or a double bond;

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH); or

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is N; or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH); or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is N; or

X^1 is N and X^2 is C; wherein the bond between X^1 and X^2 is a double bond if X^1 is N and X^2 is C;

n is 0 or 1;

R^{x1} is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl;

Y is NR^1 or O;

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4}alkyl, -C_{1-4} alkylC(O)OC_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and C_{1-4} alkoxyC_{1-4} alkyl;

R^{1a} and R^{1b} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} haloalkyl; or R^{1a} and R^{1b} together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring;

R^{2a} is selected from

(i) –A-phenyl;

(ii) –A-5-6 membered heteroaryl;

(iii) –A-4-6 membered heterocyclyl;

(iv) –A-C_{5-6}cycloalkyl;

(v) –D-8-10 membered fused bicyclic ring system;

wherein the phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

A is selected from a bond, –($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-O-, -O-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-S-; -S-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -NR^{A3}-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-NR^{A3}- and -(CR^{A1})=(CR^{A1})-;

D is a bond, –O- or –($CR^{D1}R^{D2}$)-;

R^{A1}, R^{A2} and R^{A3} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{D1} and R^{D2} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{2b} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

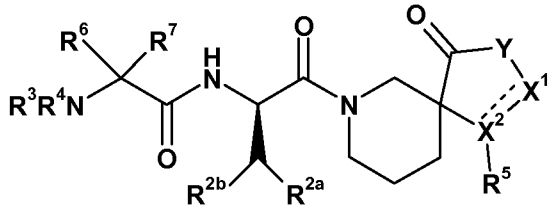
R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{3-6}cycloalkyl; or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached from a 4-6 membered heterocyclic ring; which 4-6 membered heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}hydroxyalkyl and C_{1-6}haloalkyl; or R^6 and R^7 together with the carbon atom to which they are attached form a C_{3-6}cycloalkyl, which C_{3-6}cycloalkyl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents; or R^6 together with the carbon atom to which it is attached, R^3 and the nitrogen to which R^3 is attached form a 4-6 membered heterocyclic ring; which 4-6 membered heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents;

R^5 is selected from phenyl, a 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl; which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a third aspect, there is provided a compound of formula (I),



(I)

wherein

---- is a single bond or a double bond;

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH); or

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is N; or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH); or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is N; or

X^1 is N and X^2 is C; wherein the bond between X^1 and X^2 is a double bond if X^1 is N and X^2 is C;

n is 0 or 1;

R^{x1} is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl;

Y is NR^1 or O;

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4}alkyl, -C_{1-4} alkylC(O)OC_{1-4} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and C_{1-4} alkoxyC_{1-4} alkyl;

R^{1a} and R^{1b} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} haloalkyl; or R^{1a} and R^{1b} together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring;

R^{2a} is selected from

(i) –A-phenyl;

(ii) –A-5-6 membered heteroaryl;

(iii) –A-5-6 membered heterocyclyl;

(iv) –A-C_{5-6}cycloalkyl;

(v) –D-8-10 membered fused bicyclic ring system;

wherein the phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

A is selected from a bond, –($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-O-, -O-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-S-; -S-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -NR^{A3}-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-NR^{A3}- and -(CR^{A1})=(CR^{A1})-;

D is a bond, –O- or –($CR^{D1}R^{D2}$)-;

R^{A1}, R^{A2} and R^{A3} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{D1} and R^{D2} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{2b} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{3-6}cycloalkyl; or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached from a 4-6 membered heterocyclic ring; which 4-6 membered heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}hydroxyalkyl and C_{1-6}haloalkyl; or R^6 and R^7 together with the carbon atom to which they are attached form a C_{3-6}cycloalkyl, which C_{3-6}cycloalkyl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents; or R^6 together with the carbon atom to which it is attached, R^3 and the nitrogen to which R^3 is attached form a 4-6 membered heterocyclic ring; which 4-6 membered heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents;

R^5 is selected from phenyl, a 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl; which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, there is provided a compound as defined in the first, second or third aspect for use as a medicine, in particular for the treatment of a disorder or a disease mediated by the ghrelin receptor.

In a further aspect, there is provided a method of treating a disorder or a disease mediated by the ghrelin receptor, comprising administering to the subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound as defined in the first, second or third aspect.

Brief description of the drawings

Fig. 1 illustrates the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form I of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Fig. 2 illustrates the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form II of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Fig. 3 illustrates the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form III of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Fig. 4 illustrates the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form IV of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Fig. 5 illustrates the differential scanning calorimetry (DSC) and the thermogravimetric analysis (TGA) of the crystalline form I of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Fig. 6 illustrates the differential scanning calorimetry (DSC) and the thermogravimetric analysis (TGA) of the crystalline form II of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Fig. 7 illustrates the differential scanning calorimetry (DSC) and the thermogravimetric analysis (TGA) of the crystalline form III of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Fig. 8 illustrates the thermogravimetric analysis (TGA) of the crystalline form IV of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Fig. 9 illustrates the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form I of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt.

Fig. 10 illustrates the differential scanning calorimetry (DSC) and the thermogravimetric analysis (TGA) of the crystalline form I of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt.

Fig. 11 illustrates the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form I of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt.

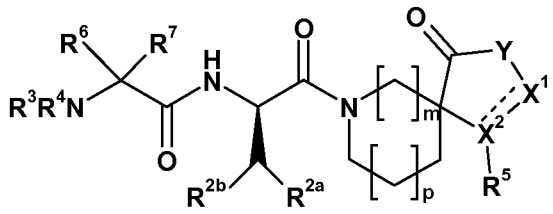
Fig. 12 illustrates the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form II of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt.

Fig. 13 illustrates the differential scanning calorimetry (DSC) and the thermogravimetric analysis (TGA) of the crystalline form I of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt.

Fig. 14 illustrates the differential scanning calorimetry (DSC) and the thermogravimetric analysis (TGA) of the crystalline form II of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt.

Detailed description of the invention

In a first aspect, there is provided a compound of formula (I),



(I)

wherein

---- is a single bond or a double bond;

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH); or

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is N; or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH); or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is N; or

X^1 is N and X^2 is C; wherein the bond between X^1 and X^2 is a double bond if X^1 is N and X^2 is C;

n is 0 or 1;

R^{x1} is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl;

m is 1 and p is 0; or

m is 1 and p is 1; or

m is 2 and p is 1;

Y is NR^1 or O;

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4} haloalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl, -C_{1-4}alkyl-5-6 membered heteroaryl, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl;

wherein the 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl;R^{1a} and R^{1b} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{1-6}haloalkyl; or R^{1a} and R^{1b} together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring containing 0, 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur;

R^{2a} is selected from

(i) –A-phenyl;

(ii) –A-5-6 membered heteroaryl;

(iii) –A-4-6 membered heterocyclyl;

(iv) –A-C_{5-6}cycloalkyl;

(v) –D-8-10 membered fused bicyclic ring system;

wherein the phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

A is selected from a bond, $–(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-O-, -O-$(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-S-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-S(O)-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-$S(O)_2$-, -S-$(CR^{A1}R^{A2})$-, -S(O)-$(CR^{A1}R^{A2})$-, -$S(O)_2$-$(CR^{A1}R^{A2})$-, $-NR^{A3}$-$(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-NR^{A3}- and $-(CR^{A1})=(CR^{A1})$-;

D is a bond, –O- or $–(CR^{D1}R^{D2})$-;

R^{A1}, R^{A2} and R^{A3} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and halogen;

R^{D1} and R^{D2} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and halogen;

R^{2b} is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{3-6}cycloalkyl; or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring containing 0, 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur; which 4-6 membered heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl and C_{1-6} haloalkyl;

R^5 is selected from phenyl, a 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl; which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term ‘halogen’ is used herein to describe, unless otherwise stated, a group selected from fluoro, chloro, bromo or iodo.

The term ‘C_{1-6}alkyl’ or ‘C_{1-4}alkyl’ as used herein as a group or a part of the group refers to a linear or branched saturated hydrocarbon group containing from 1 to 6 or 1 to 4 carbon atoms. Examples of such groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, and the like. Unless a particular structure is specified, the terms propyl, butyl etc. include all straight and branched chain forms having the appropriate number of carbon atoms e.g. propyl includes n-propyl and isopropyl.

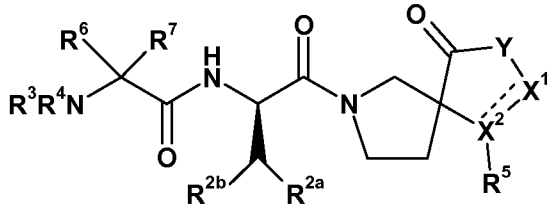
The term ‘C_{1-6}alkoxy’ as used herein refers to an –O-C_{1-6}alkyl group wherein C_{1-6}alkyl is as defined herein. Examples of such groups include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, and the like. As for alkyl unless a particular stucture is specified the terms propoxy, butoxy etc.

include all straight and branched chain forms having the appropriate number of carbon atoms e.g. propoxy includes n-propoxy and isopropoxy.

The term 'C_{1-6}haloalkyl' or 'C_{1-4}haloalkyl' as used herein refers to a C_{1-6}alkyl or C_{1-4}alkyl group as defined herein substituted with one or more halogen groups which halogen groups may be the same or different, e.g. $-CF_3$, $-CF_2H$ or $-CH_2CF_3$.

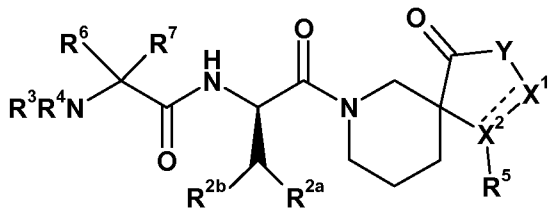
The term 'C_{3-6}cycloalkyl' or 'C_{5-6}cycloalkyl' as used herein refers to a saturated monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 6 carbon atoms or 5-6 carbon atoms, respectively. Examples of such groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

When m is 1 and p is 0, the compound of formula (I) is



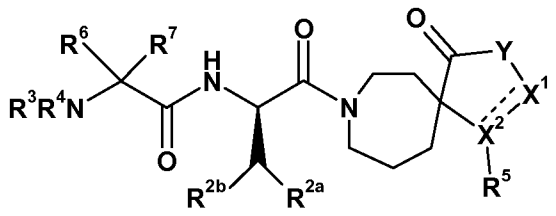
.

When m is 1 and p is 1, the compound of formula (I) is



.

When m is 2 and p is 1, the compound of formula (I) is



.

The term hydroxyC_{1-6}alkyl as used herein refers to a C_{1-6}alkyl group as defined herein substituted with one hydroxy group, e.g. $-CH_2CH_2OH$.

The term '5-6 membered heteroaryl' refers to a 5 or 6 membered aromatic ring system which contains 1 to 3 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Examples of 5-membered heteroaryl rings in this instance include furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thienyl, pyrazolyl and tetrazolyl. Examples of 6-membered heteroaryl rings include pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and triazinyl.

The term '4-6 membered heterocyclic ring' or '4-6 membered heterocyclyl' refers to a 4, 5 or 6 membered saturated or partially unsaturated aliphatic monocyclic ring which contains 1 to 3 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Suitable examples of such groups include azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl and thiomorpholinyl.

The term '8 to 10 membered fused bicyclic ring system' includes but is not limited to the following ring systems indolinyl, indolyl, isoindolinyl, isoindolyl, indenyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzoxazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromenyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, furopyridinyl, naphthyl, dihydrobenzoxazinyl, dihydrochromenyl, dihydrobenzodioxinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, tetrahydronaphthalenyl dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzopyranyl, dihydrobenzothiopyranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrodioxinopyridinyl, dihydroindenyl, dihydropyrrolopyridinyl, dihydropyrrolopyrimidinyl, dihydropyrrolopyrazinyl, dihydropyrrolopyridazinyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolopyrazinyl, pyrrolopyridazinyl, pyrrolopyrimidinyl, furopyrimidinyl, furopyrazinyl, furopyridazinyl, thienopyridinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, thienopyrimidinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolopyrazinyl, pyrazolopyridazinyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridinyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, imidazopyrimidinyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrazinyl, thiazolopyridazinyl, thiazolopyrimidinyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrazinyl, oxazolopyridazinyl, oxazolopyrimidinyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, pyridopyrimidinyl, pyridooxazinyl, pyrazinooxazinyl, pyridazinooxazinyl, pyrimidooxazinyl, dihydropyridooxazinyl, dihydropyrazinooxazinyl, dihydropyridazinooxazinyl, dihydropyrimidooxazinyl, dihydropyranopyridinyl, dihydropyranopyrazinyl, dihydropyranopyridazinyl, dihydropyrimidinyl, pyranopyridinyl, pyranopyrimidinyl, pyranopyrazinyl, pyranopyridazinyl, dihydrodioxinopyridinyl, dihydrodioxinopyrazinyl, dihydrodioxinopyridazinyl, dihydrodioxinopyrimidinyl, tetrahydronaphthyridinyl, tetrahydropyridopyridazinyl, tetrahydropyridopyrazinyl, tetrahydropyridopyrimidinyl, tetrahydropyrazinopyridazinyl, tetrahydropteridinyl, tetrahydropyrazinopyrazinyl,

tetrahydroquinolinyl, tetrahydrocinnolinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, thiinopyridinyl, thiinopyrazinyl, thiinopyridazinyl, thiinopyrimidinyl, dihydrothiinopyridinyl, dihydrothiinopyrazinyl, dihydrothiinopyridazinyl, dihydrothiinopyrimidinyl, dihydrofuropyridinyl, dihydrofuropyrazinyl, dihydrofuropyridazinyl, dihydrofuropyrimidinyl, dihydrothienopyridinyl, dihydrothienopyrazinyl, dihydrothienopyridazinyl, dihydrothienopyrimidinyl, dihydrocyclopentapyridinyl, dihydrocyclopentapyrazinyl, dihydrocyclopentapyridazinyl, dihydrocyclopentapyrimidinyl, quinolinonyl, naphtyridinonyl, pyridopyrazinonyl, pyridopyridazinonyl and pyridopyrimidinonyl.

The term “substituted with 1 to 3 substituents”, as used herein, means substituted with 1, 2 or 3 substituents.

The term “which contains 1 to 3 heteroatoms”, as used herein, means containing 1, 2 or 3 heteroatoms.

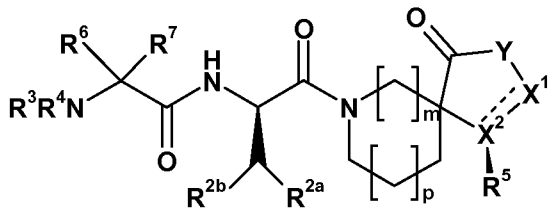
The term “polymorph”, as used herein, refers to crystalline forms having the same chemical composition but different spatial arrangements of the molecules, atoms, and/or ions forming the crystal.

The term “solvate”, as used herein, refers to a crystalline form of a compound of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules incorporated into the crystalline lattice structure. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The solvent molecules in the solvate may be present in a regular arrangement and/or a non-ordered arrangement. The solvate may comprise either a stoichiometric or non-stoichiometric amount of the solvent molecules. For example, a solvate with a non-stoichiometric amount of solvent molecules may result from partial loss of solvent from the solvate. Solvates may occur as dimers or oligomers comprising more than one molecule of a compound within the crystalline lattice structure.

The term “hydrate”, as used herein, refers to a solvate as defined herein wherein the solvent is water.

The term “amorphous”, as used herein, refers to a solid form of a molecule, atoms and/or ions that is not crystalline. An amorphous solid does not display a definitive X-ray diffraction pattern.

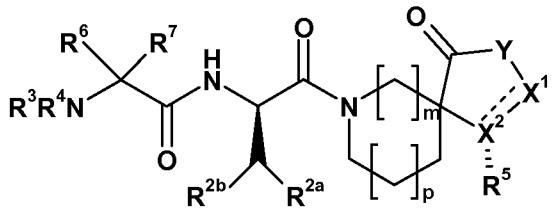
In one embodiment (i) of the first aspect, the compound is of formula (Ia)



(Ia),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

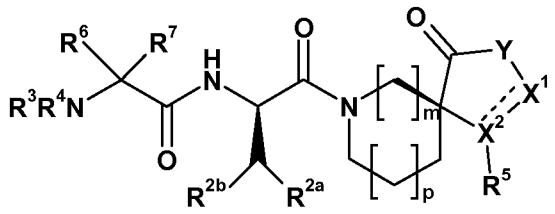
In one embodiment (ii) of the first aspect, the compound is of formula (Ib)



(Ib),

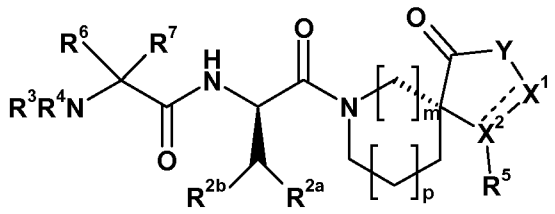
wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

In one embodiment (iii) of the first aspect, the compound is of formula (Ic)



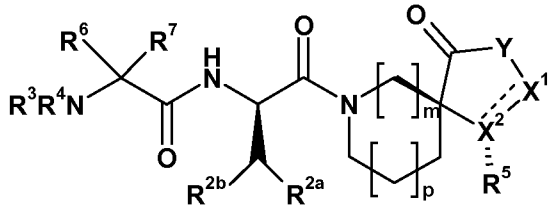
(Ic).

In one embodiment (iv) of the first aspect, the compound is of formula (Id)



(Id).

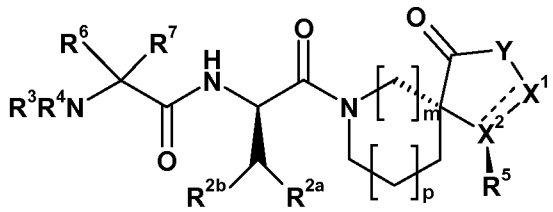
In one embodiment (v) of the first aspect, the compound is of formula (Ie)



(Ie),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

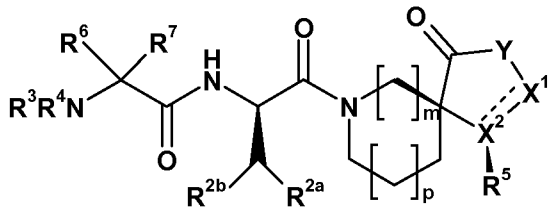
In one embodiment (vi) of the first aspect, the compound is of formula (If)



(If),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH). The compound of formula (I) is particularly a compound of formula (If).

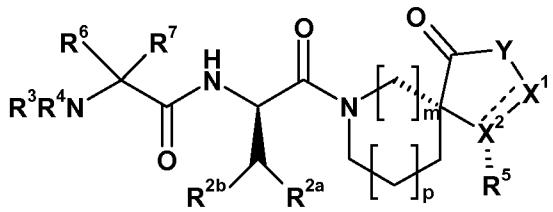
In one embodiment (vii) of the first aspect, the compound is of formula (Ig)



(Ig),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

In one embodiment (viii) of the first aspect, the compound is of formula (Ih)



(Ih),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

In one embodiment (ix) of the first, second or third aspect or of embodiments (i) or (viii) of the first aspect, Y is NR^1.

In one embodiment (x) of the first aspect or of embodiments (i) to (ix) of the first aspect, Y is NR^1 and R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, $-C_{1-4}$alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, $-C_{1-4}$alkylC(O)OC_{1-4}alkyl, and $-C_{1-4}$alkyl-5-6 membered heteroaryl, wherein the 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl.

In one embodiment (xi) of the second or third aspect or of embodiment (ix) of the second or third aspect, Y is NR^1 and R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$ and -C_{1-4} alkylC(O)OC_{1-4}alkyl.

In one embodiment (xii) of the first aspect or of embodiments (i) to (x) of the first aspect, Y is NR^1 and R^1 is selected from hydrogen, methyl, isopropyl, ethyl, 2,2-dimethyl-propyl, isobutyl, 2,2,2-trifluoroethyl, methylisoxazolylmethyl, oxazolylmethyl and -$(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$.

In one embodiment (xiii) of the second or third aspect or of embodiments (ix) or (xi) of the second or third aspect, Y is NR^1 and R^1 is selected from hydrogen, methyl, isopropyl, ethyl, -$(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$ and -$(CH_2)C(O)O(CH_2)(CH_3)$.

In one embodiment (xiv) of the first, second or third aspect or of embodiments (i) to (xiii) of the first, second or third aspect as applicable, X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and n is 1.

In one embodiment (xv) of the first, second or third aspect or of embodiments (i) to (xiv) of the first, second or third aspect as applicable, R^{x1} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl .

In one embodiment (xvi) of the first, second or third aspect or of embodiments (i) to (xv) of the first, second or third aspect as applicable, R^5 is selected from phenyl and pyridinyl, which phenyl or pyridinyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl.

In one embodiment (xvii) of the first or second aspect or of embodiments (i) to (xvi) of the first or second aspect as applicable, R^{2a} is selected from –A-phenyl, -A-5-6 membered heteroaryl, -A-4-6 membered heterocyclyl, -A-C_{5-6}cycloalkyl and a –D-8-10 membered fused bicyclic ring system, which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogen.

In one embodiment (xviii) of the third aspect or of embodiments (ix) to (xvi) of the third aspect as applicable, R^{2a} is selected from –A-phenyl, -A-5-6 membered heteroaryl, -A-5-6 membered heterocyclyl, -A-C_{5-6}cycloalkyl and a –D-8-10 membered fused bicyclic ring system, which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl

and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogen.

In one embodiment (xix) of the third aspect or of embodiments (ix) to (xvi) of the third aspect as applicable, R^{2a} is selected from –A-phenyl and a –D-8-10 membered fused bicyclic ring system, which phenyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogen.

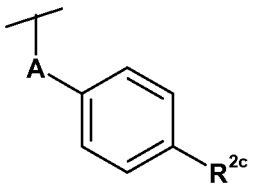
In one embodiment (xx) of the first aspect or of embodiments (i) to (xvii) of the first aspect as applicable, R^{2a} is selected from –A-phenyl, -A-pyridyl, -A-tetrahydropyranyl, -A-cyclohexyl, –D-indolyl and -D-dihydroindenyl, which phenyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, cyclohexyl, dihydroindenyl and indolyl groups are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogen.

In one embodiment (xxi) of the second or third aspect or of embodiments (ix) to (xix) of the second or third aspect as applicable, R^{2a} is selected from –A-phenyl and –D-indolyl, which phenyl and indolyl groups are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogen.

In one embodiment (xxii) of the first aspect or of embodiments (i) to (xx) of the first aspect as applicable, R^{2a} is –A-phenyl, -A-para-methylphenyl, -A-ortho-methylphenyl, -A-meta-methylphenyl, -A-meta-methoxyphenyl, -A-para-methoxyphenyl, -A-para-chlorophenyl, -A-para-fluorophenyl, -A-ortho,para-difluorophenyl, -A-meta,para-difluorophenyl, -A-cyclohexyl, -A-tetrahydro-2H-pyran-4-yl, -A-pyridin-2-yl, -A-pyridin-3-yl, -D-dihydroindenyl, -D-1H-indol-3-yl or -D-1-methyl-1H-indol-3-yl, preferably –A-phenyl.

In one embodiment (xxiii) of the second or third aspect or of embodiments (ix) to (xxi) of the second or third aspect as applicable,

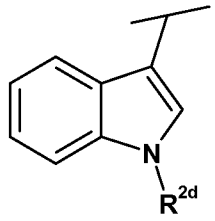
R^{2a} is



and R^{2c} is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogen.

In one embodiment (xxiv) of the second or third aspect or of embodiments (ix) to (xxi) of the second or third aspect as applicable,

R^{2a} is



and R^{2d} is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl and halogen.

In one embodiment (xxv) of the first aspect or of embodiments (i) to (xxii) of the first aspect as applicable, -A- is $-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})-$, $-O-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-O-$, $-S-(CR^{A1}R^{A2})-$, and $-(CR^{A1})=(CR^{A1})-$; D is a bond; and R^{A1}, R^{A2} are both hydrogen.

In one embodiment (xxvi) of the first, second or third aspect or of embodiments (i) to (xxv) of the first, second or third aspect as applicable, R^{2b} is hydrogen or methyl, particularly hydrogen.

In one embodiment (xxvii) of the first, second or third aspect or of embodiments (i) to (xxvi) of the first, second or third aspect as applicable, R^3 and R^4 are both hydrogen.

In one embodiment (xxviii) of the first aspect or of embodiments (i) to (xxvii) of the first aspect as applicable, R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{1-6}hydroxyalkyl.

In one embodiment (xxix) of the second or third aspect or of embodiments (ix) to (xxvii) of the second or third aspect as applicable, R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{1-6}haloalkyl.

In one embodiment (xxx) of the first, second or third aspect or of embodiments (i) to (xxix) of the first, second or third aspect as applicable, R^6 and R^7 are both methyl.

In one embodiment of the invention, the compound is selected from

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(Benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino) propanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(3-methoxybenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[2-(2,2-dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3-oxo-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[4-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-oxo-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-ethyl]-2-methyl propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-o-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(4-chlorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(cyclohexylmethoxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-1-(4-ethoxy-benzyloxy methyl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(3,4-difluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(2,4-difluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(3-methoxybenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(2,4-difluorobenzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(3,5-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(3,4-difluorobenzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-(1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)butan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-(oxazol-2-ylmethyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(2-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;

N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(3-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-4-cyclohexyl-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(2-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpent-4-en-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((S)-3-(benzylthio)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-3-(pyridin-2-ylmethoxy)propan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(1-oxo-4-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylbutanamide;
N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;
2-Amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-yl)propanamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment of the invention, the compound is one of the Examples wherein each chiral centre, if present, is in (R) or (S) form.

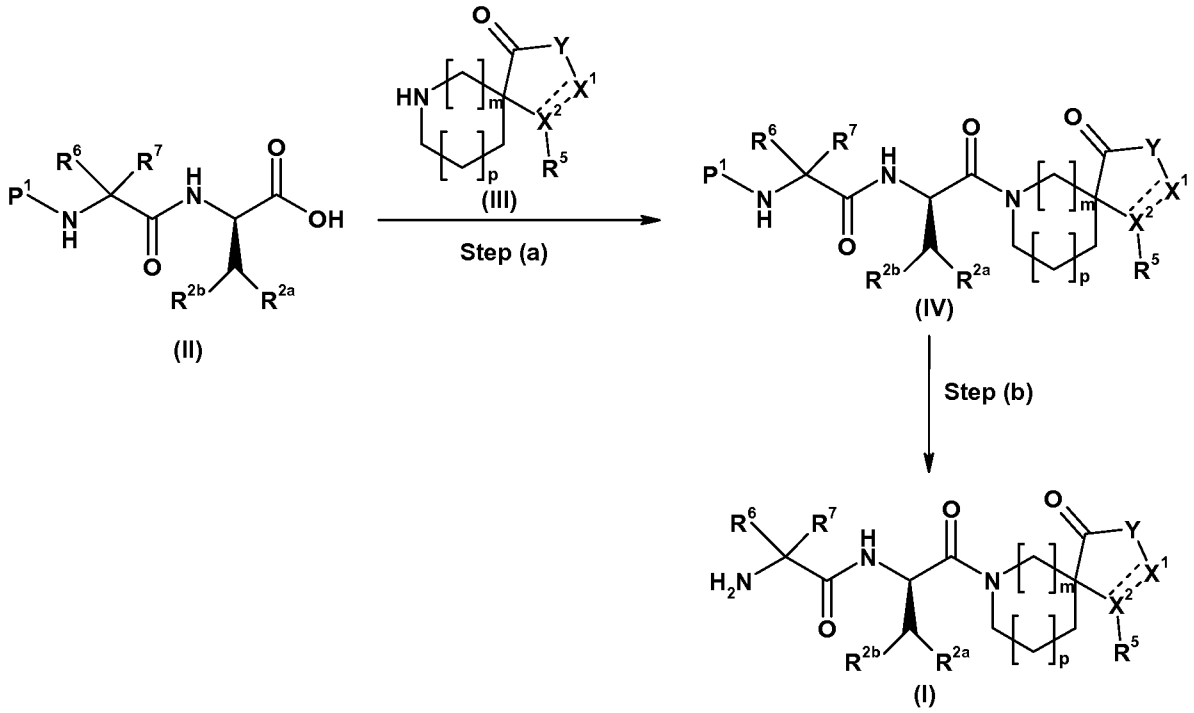
In one embodiment of the invention, the compound is selected from
2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;
2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;
2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R,3S)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;
(R)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide;
(R)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide;
(S)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide;
(S)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide;
2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;
2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;
2-Amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;
2-Amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-amino-N-((R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-2-methyl-N-((R,Z)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpent-4-en-2-yl)propanamide;
2-amino-N-((S)-3-(benzylthio)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R,3S)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-2-methyl-N-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-3-(pyridin-2-ylmethoxy)propan-2-yl)propanamide;
2-amino-2-methyl-N-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-3-(pyridin-3-ylmethoxy)propan-2-yl)propanamide;
2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-((4S,5R)-1-oxo-4-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide;
(R)-2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylbutanamide;
2-Amino-2-methyl-N-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-yl)propanamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, there is provided a process for preparing a compound as defined in the first, second or third aspect.

Compounds of formula (I) wherein R^3 and R^4 are hydrogen may be prepared according to the following Scheme 1.

Scheme 1



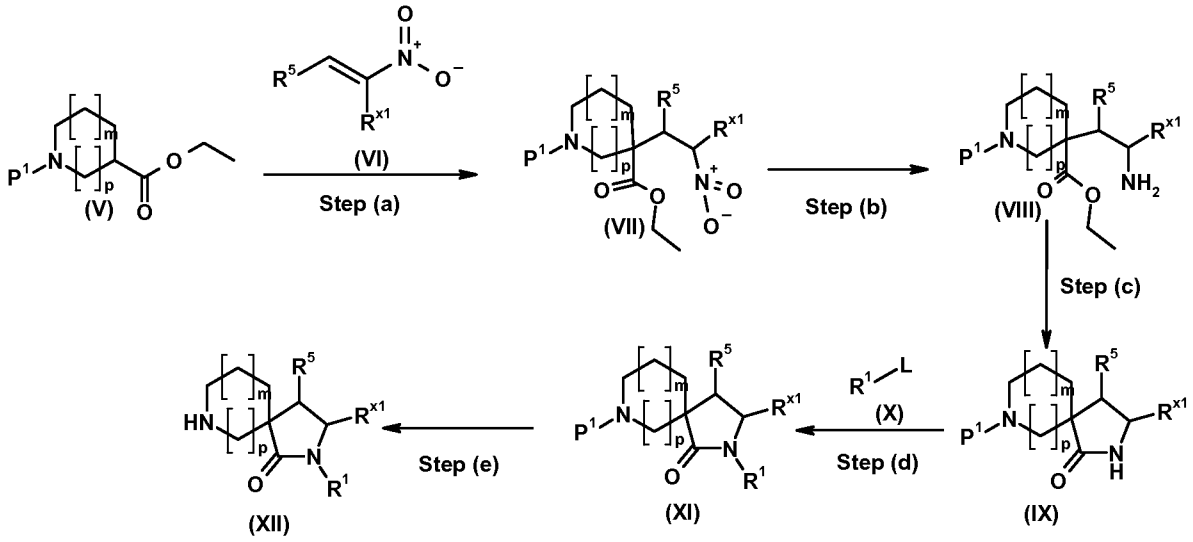
wherein R^{2a}, R^{2b}, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2, m, p and Y are defined as in the first aspect or wherein m and p are both 1 and R^{2a}, R^{2b}, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2 and Y are defined as in the second or third aspect, and P^1 represents a suitable protection group, for example a BOC (*tert*-butoxy carbonyl) group.

Step (a) involves reacting a compound of formula (II) in a suitable solvent such as DMF in the presence of a suitable amide coupling reagent, for example ®T3P, and a suitable base such as DIPEA with a compound of formula (III) at a suitable temperature such as room temperature.

Step (b) involves the removal of a suitable protection group P^1 which is well known in the art. For example, when P^1 is BOC, a compound of formula (IV) is treated in a suitable solvent, for example DCM, under acidic conditions, for example by the addition of TFA, at a suitable temperature such as room temperature.

Compounds of formula (III) wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$, n is 1, X^2 is CH and Y is NR^1 may be prepared according to the following Scheme 2.

Scheme 2



wherein R^1, R^5, m, p and R^{x1} are defined as in the first aspect or wherein m and p are both 1 and R^1, R^5, and R^{x1} are defined as in the second or third aspect, P^1 represents a suitable protection group, for example a BOC group, and L represents a suitable leaving group, for example a halogen group such as chloro.

Step (a) involves deprotonation of a compound of formula (V) with a suitable base such as lithium bis(trimethylsilyl) amide in a suitable solvent such as THF, at appropriate low temperature, followed by quenching of the formed anion with a compound of formula (VI).

Step (b) involves reduction of a compound of formula (VII) in a suitable solvent such as MeOH, with a suitable reducing agent such as nickel boride at a suitable temperature such as 0°C.

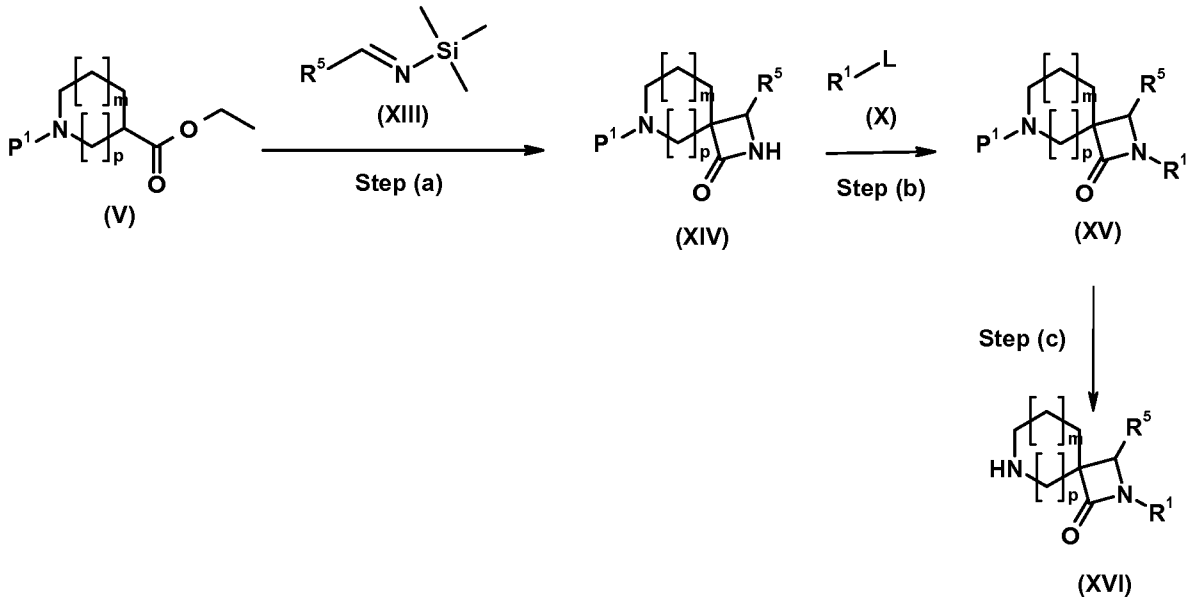
Step (c) involves cyclisation of a compound of formula (VIII) by heating at reflux in a suitable solvent such as toluene.

Step (d) involves deprotonation of a compound of formula (IX) with a suitable base such as sodium hydride in a suitable solvent such as THF, at a suitable temperature, such as room temperature, followed by quenching of the formed anion with a compound of formula (X).

Step (e) involves the removal of a suitable protection group P^1 which is well known in the art. For example, when P^1 is BOC, a compound of formula (XI) is treated in a suitable solvent, for example DCM, under acidic conditions, for example by the addition of TFA, at a suitable temperature such as room temperature.

Compounds of formula (III) wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$, n is 0, X^2 is CH and Y is NR^1 may be prepared according to the following Scheme 3.

Scheme 3



wherein R^1, R^5 and m and p are defined as in the first aspect or wherein m and p are both 1 and R^1 and R^5 are defined as in the second or third aspect, P^1 represents a suitable protection group, for example a BOC group, and L represents a suitable leaving group, for example a halogen group such as chloro.

Step (a) involves deprotonation of a compound of formula (V) with a suitable base such as lithium bis(trimethylsilyl) amide in a suitable solvent such as THF, at a suitable temperature, such as -78°C, followed by quenching of the formed anion with a compound of formula XIII.

Step (b) involves deprotonation of a compound of formula (XIV) with a suitable base such as sodium hydride in a suitable solvent such as THF, at a suitable temperature, such as room temperature, followed by quenching of the formed anion with a compound of formula (X).

Step (c) involves the removal of a suitable protection group P^1 which is well known in the art. For example, when P^1 is BOC, a compound of formula (XV) is treated in a suitable solvent, for example DCM, under acidic conditions, for example by the addition of TFA, at a suitable temperature such as room temperature.

Compounds of formula (II) may be prepared according to known procedures. For example, where R^{2a} is benzyloxy or indolyl, procedures as described in WO1998/58949 (Pfizer) may be used.

Compounds of formula (V), (VI) and (XIII) are commercially available or may be prepared according to procedures known to a person skilled in the art.

Compounds as defined in the first, second or third aspect may exist as stereoisomers. As used herein, the term “an optical isomer” or “a stereoisomer” refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. The term "chiral" refers to molecules which have the property of non-superimposability on their mirror image partner, while the term "achiral" refers to molecules which are superimposable on their mirror image partner. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. “Enantiomers” are a pair of stereoisomers that are non- superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic” mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereomers” are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold-Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-.

Depending on the choice of the starting materials and procedures, the compounds can be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, or as isomer mixtures, such as racemates and diastereomer mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, diastereomeric mixtures and optically pure forms. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be arranged in an E or Z configuration. If the

compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

As used herein, the terms “salt” or “salts” refer to an acid addition or base addition salt of a compound of the invention. “Salts” include in particular “pharmaceutically acceptable salts”. The term “pharmaceutically acceptable salts” refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, L-malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.
Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, and the like. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines,

cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of compounds as defined in the first, second or third aspect can be synthesized from a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H and ^{14}C, or those into which non-radioactive isotopes, such as ^{2}H and ^{13}C are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^2H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds as defined in the first, second or third aspect that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds as defined in the first, second or third aspect by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds as defined in the first, second or third aspect with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound as defined in the first, second or third aspect.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (*e.g.*, antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical

Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The term "a therapeutically effective amount" of a compound as defined in the first, second or third aspect refers to an amount of the compound as defined in the first, second or third aspect that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, increase of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease, etc. In an non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially increase the activity of the ghrelin receptor; or at least partially increase the expression of ghrelin.

As used herein, the term “subject” refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans, male or female), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term “inhibit”, "inhibition" or “inhibiting” refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term “treat”, “treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment “treat”, "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, “treat”, "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, “treat”, "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, a subject is “in need of” a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (*e.g.* "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)-configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)-configuration. Substituents at atoms with unsaturated double bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral

chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Furthermore, the compounds as defined in the first, second or third aspect, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization. The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The compounds of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs.

The compounds as defined in the first, second or third aspect are ghrelin receptor agonists. Hence, the compounds as defined in the first, second or third aspect may be useful in the treatment of disorders/diseases where ghrelin or ghrelin receptor agonists have a beneficial effect.

Thus, the compounds as defined in the first, second or third aspect may be useful in the treatment of disorders/diseases characterized by gastrointestinal (GI) dysmotility (Sanger, Drug Discov Today, 2008, 13, 234-239; De Smet *et al.* Pharmacol Ther, 2009, 123, 207-22; Camilleri *et al.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6, 343-352). In particular, the compounds as defined in the first, second or third aspect may be useful in the treatment of disorders/diseases characterized by gastrointestinal (GI) dysmotility selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers, Crohn's disease, and emesis. It has been reported that ghrelin and ghrelin receptor agonists have favorable therapeutic effects on both dysmotility and the associated symptoms in functional gastrointestinal diseases (Murray *et al.* Gastroenterology, 2003, 125, 1492-1502; Tack *et al.* Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22: 847–853; Akamizu *et al.* Eur J Endocrinol. 2008, 158, 491-498; Ejskaer *et al*. 2009 29, 1179-1187; Popescu *et al.* 2010, 53, 126-134; Ejskjaer *et al.* Neurogastroenterol Motil, 22, 1069-e281).

The compounds as defined in the first, second or third aspect may also be useful in the treatment of muscle wasting disorders like cachexia resulting from, for example, cancer, congestive heart failure, AIDS, chronic liver failure, renal failure, Parkinson's Disease or

chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and age-related frailty (i.e. sarcopenia) (DeBoer, 2011 Mol Cell Endocrinol); reducing cachexia and protein loss due to acute or chronic illness (US 6194578); treating or preventing frailty associated with aging or obesity (US 6194578); to improve muscle strength and mobility (US 6194578); for the treatment of endocrine disorders associated with GH deficiency, e.g. fibromyalgia (Cuatrecasas, Pediatr Endocrinol Rev. 2009, 4, 529-533), Alzheimer's Disease (Sevigny *et al.* 2008 71, 1702-1708) and short stature / dwarfism (Pihoker *et al*. 1997, J Endocrinol, 155, 79-86); and the treatment of 'eating disorders' including anorexia nervosa (Hotta *et al*. 2009, 56, 1119-1128).

The compounds as defined in the first, second or third aspect may also have cardioprotective effects providing therapeutic benefit for the treatment of cardiovascular diseases (e.g. for the prevention of congestive heart failure (US6329342; US6194578)) and atherogenesis (Garcia and Korbonits, Curr Opin Pharmacol 2006, 6, 142-147; Cao *et al.* Trends Endocrinol Metab, 2006, 17, 13-15; Isgaard and Granata, Mol Cell Endocrinol 2011). Furthermore, ghrelin has been shown to have protective effects by inhibiting cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis (Baldanzi *et al.* J Cell Biol, 2002, 159, 1029-1037), and to improve left ventricular (LV) function during ischemia-reperfusion (I/R) injury (Frascarelli *et al.* Basic Res Cardiol, 2003, 98, 401-405). In rats with heart failure (HF), ghrelin has been shown to improve LV dysfunction and attenuates the development of cardiac cachexia (Nagaya *et al.* Circulation, 2001, 104, 1430-1435). Similarly, in short term studies, ghrelin has been shown to improve cardiac function and to decrease systemic vascular resistance in patients with chronic HF (Nagaya *et al.* Endocrinol Metab, 2001, 86, 5854-5859). In the vasculature, ghrelin has been shown to exert vasodilatory effects (Nagaya *et al.* Am J Physiol Regul integr Comp Physiol, 2001, 280, R1483-R1487) and possible anti-inflammatory effects that may be of potential importance for the development of atherosclerosis (Dixit *et al.* J Clin Invest, 2004, 114, 57-66).

The compounds as defined in the first, second or third aspect may also have therapeutic potential for the protection from sepsis (Chorny *et al.* 2008, J Immunol, 180, 8369-8377) and associated injuries such as to the lung (Wu *et al.*, 2007, 176, 805-813); gastroprotection from mucosal damage and acceleration of healing, for example acid-induced ulceration (Ceranowicz *et al*. J Physiol Pharmacol, 60, 87-98); for the stimulation of hair growth (EP1818061 A1); for the inhibition of tumor cell growth (Ghè *et al*. J Endocrinol, 2000, 165, 139-146; Cassoni *et al*. J Clin Endocrinol, 2002, 143, 484-491); for the acceleration of recovery of patients following major surgery (US 6194578); accelerating the recovery of burn patients (US 6194578); attenuating protein catabolic responses after major

surgery (US 6194578); treating central nervous system disorders of patients undergoing a medical procedure in combination with antidepressants (US 2002/0002137 A1); acceleration of bone fracture repair and cartilage growth (US 6194578); treatment or prevention of osteoporosis; stimulation of the immune system; accelerating wound healing (US 6194578); treatment of intrauterine growth retardation; treatment of growth retardation associated with the Prader-Willi syndrome, Turner's syndrome and Noonan's syndrome; treatment of schizophrenia, depressions and Alzheimer's disease; treatment of pulmonary dysfunction and ventilation dependency; treatment of hyperinsulinemia including nesidioblastosis; adjuvant treatment for ovulation induction; prevention of the age-related decline of thymic function; maintenance of skin thickness (US 6194578); improvement of sleep quality (US 6071926); metabolic homeostasis or renal homeostasis (e.g. in the frail elderly, US 6194578); improving glycemic control (US 6251902); treatment of lupus erythematosus and inflammatory bowel disease (US 2002/0013320); as well as stimulation of osteoblasts.

Hence, the invention relates in a second aspect to compounds as defined in the first, second or third aspect for use in medicine. Particularly, the compounds of the first, second or third aspect have valuable pharmacological properties, as described hereinbefore and hereinafter. The invention thus provides:

- a compound of the first, second or third aspect as defined herein, as a pharmaceutical / for use in medicine;

- a compound of the first, second or third aspect as defined herein, as a medicament / for use as a medicament;

- a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the treatment of / for use in the treatment of disorders/diseases where ghrelin or ghrelin receptor agonists have a beneficial effect;

- a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the treatment of / for use in the treatment of disorders/diseases characterized by gastrointestinal (GI) dysmotility;

- a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the treatment of / for use in the treatment of a disorder or disease selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus

of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis;

- a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the treatment of / for use in the treatment of gastroparesis;

- the use of a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the manufacture of a medicament in the treatment of disorders/diseases where ghrelin or ghrelin receptor agonists have a beneficial effect;

- the use of a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis;

- the use of a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis;

- the use of a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the treatment of one or more disorders/diseases where ghrelin or ghrelin receptor agonists have a beneficial effect;

- the use of a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the treatment of gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including

post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis;

- the use of a compound of the first, second or third aspect as defined herein, for the treatment of a disorder or disease selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis;

- a method for the treatment of disorders/diseases where ghrelin or ghrelin receptor agonists have a beneficial effect comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of the first, second or third aspect as defined herein;

- a method for the treatment of a disorder or disease selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of the first, second or third aspect as defined herein;

- a method of modulating ghrelin receptor activity in a subject, comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of the first, second or third aspect as defined herein;

When used as as a medicine, a compound as defined in the first, second or third aspect, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are usually formulated as a pharmaceutical composition. Hence, the invention relates in a third aspect to pharmaceutical compositions comprising a compound as defined in the first, second or third aspect, and one or more

pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, parenteral administration, intranasal, sublingual and rectal administration, etc, in particular intranasal and sublingual administration. In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers and buffers, etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also

c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired

d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or

e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound as defined in the first, second or third aspect in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby

provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, *e.g.*, for the treatment of skin cancer, *e.g.*, for prophylactic use in sun creams, lotions, sprays and the like. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation

from a pressurized container, pump, spray, atomizer or nebulizer, with or without the use of a suitable propellant.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (*e.g.*, vials), blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

The invention thus provides

- a pharmaceutical composition comprising a compound as defined in the first, second or third aspect and one or more carriers / excipients;

- a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound as defined in the first, second or third aspect, and one or more pharmaceutically acceptable carriers / excipients.

Treatment as defined herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound as defined in the first, second or third aspect, administration of other active ingredients. Such therapy may for example include in combination with a compound as defined in the first, second or third aspect, one or more of the following categories of active ingredients:

Dopamine D_2 antagonists, eg domperidone, metoclopramide and itopride;

$5HT_4$ receptor agonists, eg cisapride, cinitapride, mosapride, renzapride, prucalopride, tegaserod, and compounds described in WO 2005068461, US 2005228014 and WO 2005080389, US 2006100426, US 2006100236, US 2006135764, US 2005277671, WO 2005092882, WO 2005073222, JP 2005104896, JP 2005082508, WO 2005021539, JP 2004277319, JP 2004277318, WO 2004026869, EP 1362857;

$5HT_3$ agonists eg pumosetrag;

CCK_A receptor antagonists, eg loxiglumide and dexloxiglumide;

Motilin receptor agonists, eg motilin, atilmotilin, erythromycin, alemcinal, mitemcinal, KOS-2187 and compounds described in WO 2005060693;

μ-opioid antagonists eg alvimopan and methylnaltrexone

Opioid agonists, eg asimadoline, loperamide and codeine;

CRF-1 receptor antagonists, eg GSK876008 and compounds described in WO 2004069257, WO 9940089, US 6844351, WO 2005013997, WO 2005014557, WO 2005023806, WO 2005026126, WO 2005028480, WO 2005044793, WO 2005051954, WO 2005051954, WO 2005115399, WO 2005028480, WO 2005023806, WO 2006044958, WO 2010015655 and WO 2010015628;

Glutamate receptor antagonists, eg AZD9272 and compounds described in WO 9902497, WO 2000020001, WO 200304758 and WO 2005030723;

Neurokinin receptor antagonists, eg casopitant, nepadutrent saredutant, DNK-333, SLV-317, SLV321, SLV317 and compounds described in EP 96-810237;

$5HT_3$ receptor antagonists eg alosetron, cilansetron, ramosetron, azasetron, ondansetron, granisetron tropisetron and DDP225;

Histamine H_2 antagonists, eg famotidine, cimetidine, rantidine and nizatidine

Histamine H_4 antagonists. eg JNJ7777120, JNJ10191584 and compounds described in US 2006111416, WO 2006050965, WO 2005092066, WO 2005054239 US 2005070550, US 2005070527, EP 1505064;

Proton pump inhibitors, eg omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, tentoprazole, pantoprazole, esomeprazole, revaprazan soraprazan and AGN201904;

Chloride channel activators, eg lubiprostone;

Guanylate cyclase activators, eg linaclotide;

Muscarinic antagonists, eg darifenacin, solifenacin, atropine, dicycloverine, hycosine butyl bromide, propantheline, oxybutinin, cimetropium bromide, pinaverium bromide and otilonium bromide;

Antispasmodics, eg mebeverine, tiropramide, alverine and peppermint oil;

Stimulant laxatives, eg bisacodyl;

Osmotic laxatives, eg activated charcoal with sorbitol, lactulose, magnesium hydroxide and phosphate buffered saline;

Faecal softeners, eg senna concentrate, liquid paraffin and arachis oil;

Absorbents and fibre supplements, eg bulk fibre laxatives such as bran, methycellulose, ispaghula husk and sterculia;

Antacids, eg aluminium, magnesium and calcium antacids, simeticone and alginate containing preparations;

GI relaxants, eg cholestyramine resin;

Bismuth compounds, eg bismuth subsalicylate;

Vanilloid receptor antagonists, eg compounds described in WO 2002076946, WO 2004033435, WO 2005121116 and WO 2005120510;

Anticonvulsants, eg carbamazepine, oxcarbemazepine, lamotrigine, gabapentin, and pregabalin;

NSAIDS, eg aspirin, acetometaphen, ibuprofen, diclofenac, naproxen, flurbiprofen, indomethacin, piricoxam, ketoprofen, sulindac and diflunisal;

COX-2 inhibitors eg celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, valdecoxib, etoricoxib and compounds described in WO 2004048314;

opiates, eg morphine, buprenorphine, diamorphine, dihydrocodeine, fentanyl and pethidine;

$GABA_b$ modulators, eg racemic and (R)-baclofen, AZD3355, XP19986 and compounds described in WO 2006001750 and WO 2004000856;

CB receptor ligands, eg compounds described in WO 2002042248 and WO 2003066603;

Calcium channel blockers, eg ziconotide, AGI0-003, PD-217014 and compounds described in WO 2006038594, WO 2006030211 and WO 2005068448;

Sodium channel blockers, eg lamotrigine and compounds described in WO 2006023757, WO 2005097136, JP 2005206590 and WO 2005047270;

tricyclic antidepressants, e.g. clomipramine, amoxapine, nortripyline, amitriptyline, imipramine, desipramine, doxepin, trimipramine and protripyline;

selective serotonin reuptake inhibitors, eg fluoxetine, paroxetine, citaprolam, sertaline, fluvoxamine, duloxetine;

anxiolytic agents, eg milnacipran, tianeptine, MCI-225 and dextofisopam;

CGRP antagonists, eg olcegepant and cizolirtine;

$5HT_{1d}$ antagonists, eg almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan and zolmatriptan;

bradykinin receptor antagonists, eg compounds described in WO 2000075107, WO 2002092556 and WO 20050851298.

Compounds of the first, second or third aspect may further be used in combination with other pharmacologically active agents to enhance the absorption or activity of the co-medicant through improvements in gastric emptying, for example to enhance the exposure rate of anti-migraine drugs like triptans (sumatriptan, zolmitriptan, avitriptan, rizatriptan, etc) or anti-diabetes therapies (e.g. insulin secretagogues or sensitizers, etc.

Compounds of the first, second or third aspect may further be used in combination with proton pump inhibitors (PPIs), for example esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole, histamine H2 receptor blockers (such as ranitidine, famotidine and cimetidine) or antacids for the treatment of gastrointestinal diseases like GERD.

A ghrelin receptor agonist as defined in the first, second or third aspect may also be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with obesity such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes, sleep apnoea, asthma, heart disorders, atherosclerosis, macro and micro vascular diseases, liver steatosis, cancer, joint disorders, and gallbladder disorders. For example, a Ghrelin receptor modulator of formula I may be used in combination with another therapeutic agent that lowers blood pressure or that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL- cholesterol, such as, inhibitors of HMG-CoA reductase (3- hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin. In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to microangiopathies.

A ghrelin receptor agonist as defined in the first, second or third aspect may be used alongside other therapies for the treatment of obesity and its associated complications, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. These include, but shall not be limited to, biguanide drugs (for example, metformin) , insulin (synthetic insulin analogues) oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and α-glucosidase inhibitors) and sulfonylureas, for example: glimepiride, glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide, gliquidone, chloropropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride, glisoxepid, glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolcylamide and tolazamide.

A ghrelin receptor agonist as defined in the first, second or third aspect may also be used in combination with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor). The present invention also includes a Ghrelin ghrelin receptor agonist as defined in the first, second or third aspect in combination with a bile acid binding resin. The present invention also includes a ghrelin receptor agonist as defined in the first, second or third aspect in combination with a bile acid sequestering agent, for example, colestipol or cholestyramine or cholestagel.

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound as defined in the first, second or third aspect, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of one or more of the following agents selected from: a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor; a cholesterol absorption antagonist; a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor ; a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products; a phytosterol compound ; probucol; an anti-coagulant; an omega-3 fatty acid ; another anti-obesity compound for example sibutramine, phentermine, orlistat, bupropion, ephedrine, thyroxine; an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, an AT-I blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator; a CBI receptor antagonist /inverse agonist; a melanin concentrating hormone (MCH) modulator; a melanocortin-4 receptor agonist; an NPY receptor modulator; an orexin receptor modulator; a diacylglycerol acyltransferase-1 inhibitor; a diacylglycerol acyltransferase-2 inhibitor; a phosphoinositide-dependent protein kinase (PDK) modulator; or modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, GR, ERR[alpha], [beta], PP ARa, [beta], [gamma] and RORalpha; a monoamine transmission-modulating agent, for example a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), a noradrenaline reuptake inhibitor (NARI), a noradrenaline-serotonin reuptake inhibitor (SNRI), a monoamine oxidase inhibitor (MAOI), a tricyclic antidepressive agent (TCA), a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA); an antipsychotic agent for example olanzapine and clozapine; a serotonin receptor modulator; a leptin/leptin receptor modulator; a Ghrelin/Ghrelin receptor modulator; a DPP-IV inhibitor for example Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin or Alogliptin; an SGLT-2 inhibitor for example Dapagliflozin; a GLK activator; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a patient.

The invention hence relates in a fourth aspect to combinations comprising a compound as defined in the first, second or third aspect and one or more additional active ingredients. The invention thus provides

- a combination in particular a pharmaceutical combination, comprising a therapeutically effective amount of a compound as defined in the first, second or third aspect and one or more therapeutically active agents;

- a combined pharmaceutical composition, adapted for simultaneous or sequential administration, comprising a therapeutically effective amount of a compound as defined in the first, second or third aspect as defined herein; therapeutically effective amount(s) of one or more combination partners; one or more pharmaceutically acceptable excipients;

- a combined pharmaceutical composition as defined herein (i) as a pharmaceutical, (ii) for use in the treatment of a ghrelin mediated disease, (iii) in a method of treatment of a ghrelin mediated disease.

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of a ghrelin receptor agonist as defined in the first, second or third aspect, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of very low calorie diets (VLCD) or low-calorie diets (LCD).

Therefore, the invention also provides a method for the treatment of obesity and its associated complications in a patient which comprises administering an effective amount of a compound as defined in the first, second or third aspect, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a compound from one of the other classes of compounds described in this combination.

The structure of the active agents identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium “The Merck Index” or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications).

The above-mentioned compounds, which can be used in combination with a compound as defined in the first, second or third aspect, can be prepared and administered as described in the art such as in the documents cited above.

In one further embodiment, the additional active ingredient is a hormonal medicine.

The pharmaceutical composition or combination of the present invention are typically in unit dosage of about 1-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

The above-cited dosage properties are demonstrable in *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, *e.g.*, mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied *in vitro* in the form of solutions, *e.g.*, aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, *e.g.*, as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

The activity of a compound according to the present invention can be assessed by the following *in vitro & in vivo* methods.

Experimental

Referring to the examples that follow, compounds of the preferred embodiments are synthesized using the methods described herein, or other methods, which are known in the art.

It should be understood that the organic compounds according to the preferred embodiments may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the chemical structures within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms, it should

be understood that the preferred embodiments encompasses any tautomeric form of the drawn structure.

It is understood that the invention is not limited to the embodiments set forth herein for illustration, but embraces all such forms thereof as come within the scope of the above disclosure.

Examples

General Conditions:

Mass spectra were run on LCMS systems using electrospray ionization. These were either Agilent 1100 HPLC/Micromass Platform Mass Spectrometer combinations or Waters Acquity UPLC with SQD Mass Spectrometer. $[M+H]^+$ refers to mono-isotopic molecular weights.

NMR spectra were run on open access Bruker AVANCE 400 NMR spectrometers using ICON-NMR. Spectra were measured at 298K and were referenced using the solvent peak.

XRPD measurements were run on a Bruker D8 GADDS Discover with Copper Kα radiations. Wavelength: 1.54056 A (Cu); Generator setting: 40.00KV, 40.00mA; Monochromator; Detector: HI-STAR; Frame Size: 1024 pixels, direct beam X: 513.5 pixels, direct beam Y: 515.50 pixels; Sample Detector distance 30.35cm, two frames merged. An amount of 2-5mg of the tested compound was placed on an objective slide and centered in the X-ray beam. Experiment method: 2-Theta start: 4.0 degree; 2-Theta end: 35.6 degree; Integration stepsize: 0.05 degree; Step time: 120 seconds; Temperature: Room Temperature

One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-ray diffraction pattern may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in a X-ray diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed. It should be further understood that relative intensities may also vary depending upon experimental conditions and, accordingly, the exact order of intensity should not be taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle for a conventional X-ray diffraction pattern is typically about 5% or less, and such degree of measurement error should be taken into account as pertaining to the aforementioned diffraction angles. Consequently, it is to be understood that the crystal forms of the instant invention are not limited to the crystal forms that provide X-ray diffraction patterns completely identical to the X-ray diffraction patterns depicted in the accompanying Figures disclosed herein. Any crystal forms that provide X-

ray diffraction patterns substantially identical to those disclosed in the accompanying Figures fall within the scope of the present invention. The ability to ascertain substantial identities of X-ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

TGA measurements were run on a TA Instrument Q5000. The TGA thermogram was recorded as follows: 0.5-2mg of test substance was weighed into the open sample pan. The sample was loaded into the furnace, the temperature equilibrated to 30°C and heated to 300°C at a heating rate of 10°C/min, under a flow of nitrogen at 25 mL/min.

DSC measurements were run on a TA Instrument Q1000. Unless otherwise stated through the document, the DSC thermogram was recorded as follows: 0.5-2mg of test substance was weighed into the closed sample pan. An empty sample pan was used as reference. The temperature of the apparatus was adjusted to about 40°C and heated to 300°C at a heating rate of 10°C/min, under a nitrogen flow of 50 mL/min. The instrument was calibrated for temperature and enthalpy with Indium, at least 99.9999% pure. The heat flow, which was normalized by a sample weight, was plotted versus the measured sample temperature. The data were reported in units of watts/gram ("W/g"). The plot was made with the endothermic peaks pointing down. The endothermic melt peak was evaluated for extrapolated onset temperature, peak temperature, and heat of fusion in this analysis.

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees centigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art. If not defined, the terms have their generally accepted meanings.

Abbreviations:

AA	ammonium acetate
BOC	tertiary butyl carboxy
br	broad
conc	concentrated
d	doublet
dd	doublet of doublets

DBU	1.8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	dichloromethane
DEA	diethylamine
DIPEA	diisopropylethylamine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DSC	differential scanning calorimetry
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
h	hour(s)
HCl	hydrogen hydrochloride acid
HPLC	high pressure liquid chromatography
Int.	intermediate
LCMS	liquid chromatography and mass spectrometry
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
MeOH	methanol
MS	mass spectrometry
m	multiplet
min	minutes
ml	milliliter(s)
m/z	mass to charge ratio
NBS	N-bromosuccinimide
NH_4Cl	ammonium chloride
NMR	nuclear magnetic resonance
O/N	overnight
ppm	parts per million
PS	polymer supported
PE-AX	PE-anion exchange (e.g. Isolute® PE-AX columns from Biotage)
RT	room temperature
Rf	retention factor
Rt	retention time
s	singlet
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
SCX-2	strong cation exchange (e.g. Isolute® SCX-2 columns from Biotage)
t	triplet
®T3P	propylphosphonic anhydride

TBME	tert-butyl methyl ether
TBSCl	tert-butyldimethylsilyl chloride
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
TGA	thermogravimetric analysis
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
XRPD	X-ray powder diffraction

Referring to the examples that follow, compounds of the preferred embodiments were synthesized using the methods described herein, or other methods, which are known in the art.

The various starting materials, intermediates, and compounds of the preferred embodiments may be isolated and purified, where appropriate, using conventional techniques such as precipitation, filtration, crystallization, evaporation, distillation, and chromatography. Unless otherwise stated, all starting materials are obtained from commercial suppliers and used without further purification. Salts may be prepared from compounds by known salt-forming procedures.

If not indicated otherwise, the analytical HPLC conditions are as follows:

Method LowpH_v002

Column	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3.0 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: methanol, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	1.0 ml/min
Gradient	5% to 95% B in 2.0 min, 0.2 min 95% B

Method 2minLC_v003

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 1.30 min, 0.25 min 95% B

Method LowpH_30_v001

Column	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3.0 µm

Column Temperature	40 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	1.2 ml/min
Gradient	30% to 95% B in 2.0 min, 0.2 min 95% B

Method LowpH_30_v002

Column	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3.0 m
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: methanol, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	1.0 mL/min
Gradient	30% to 95% B in 2.0 min, 0.2 min 95% B

Method IC45MeOH_DEA

Column:	Chiralpak IC-H, 250x10 mm, 5 µm
Mobile Phase:	45% MeOH +0.1%DEA/55% CO_2
Detection:	UV @ 220nm
Flow rate:	10 ml/min

Method LUXC2_45MeOH_AA

Column:	Phenomenex Lux-C2, 250x10 mm, 5 µm
Mobile Phase:	45% MeOH (20 mM ammonium acetate) /55% CO_2
Detection:	UV @ 220nm
Flow rate:	10 ml/min

Method LUXC2_50MeOH_AA

Column:	Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	50% methanol + 20mM Ammonium Acetate / 50% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method IC35MeOH_AA

Column:	Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 µm (2 columns coupled together)
Mobile phase:	35% methanol + 20mM Ammonium Acetate/ 65% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method IC40MeOH_AA

Column:	Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 µm (2 columns coupled together)
Mobile phase:	40% methanol + 20mM Ammonium Acetate / 60% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method AD25MEOH_DEA

Column:	Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 µm (2 columns coupled together)
Mobile phase:	25% methanol + 0.1% DEA / 75% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method IC35IPA_DEA

Column:	Chiralpak IC 250 x 10 mm, 5 µm (2 Columns in series)
Mobile phase:	35% methanol + 0.1%v/v DEA / 65% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method AD30IPA_AmmAc

Column:	Chiralcel AD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	30% isopropanol + 20mM ammonium acetate / 70% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method AD40IPA_AmmAc

Column:	Chiralcel AD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	40% isopropanol + 20mM ammonium acetate / 60% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD30MEOH_AA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	30% Methanol + 20 mM ammonium acetate / 70% CO2
Flow:	10 ml/min

Detection:	UV @ 220 nm

Method OD30MEOH_AA_1

Column:	OD-H 250 x 20 mm, 5 µm
Mobile phase:	30% Methanol + 20 mM ammonium acetate / 70% CO2
Flow:	70 ml/min

Method OD40MEOH_AA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	40% methanol + 0.1% DEA/ 60% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD50MeOH_AA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	50% methanol + 20 mM Ammonium Acetate)/ 50% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method AD45IPA_DEA

Column:	Chiralcel AD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	45% isopropanol + 0.1%v/v DEA / 55% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD40IPA_AA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	40% isopropanol + 20mM Ammonium Acetate/ 60% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD30MEOH_DEA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	30% Methanol + 0.1% v/v DEA/ 70% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD_35_MEOH_DEA

Column:	Chiralpak AD-3 150 x 2.1 mm, 3 µm
Mobile phase:	5% Methanol + 0.1% v/v DEA/ 95% CO2
Flow:	0.4 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm and 254 nm

Method OD45MEOH_AA

Column:	OD-H 4.6x100mm, 5 µm,
Mobile Phase:	45% MeOH (20 mM ammonium acetate)/55% CO2,
Flow rate:	60ml/min,

Method OD45MEOH_AA_1

Column:	OD-H 20 x 250 mm, 5 µm
Mobile phase:	45% MeOH (20 mM ammonium acetate)/55% CO2
Flow:	60 ml/min

Method: OJ15MEOH_AA

Column:	Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	15% methanol + 20mM Ammonium Acetate / 85% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method AD50IPA_DEA

Column:	Chiralcel AD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	50% isopropanol + 0.1%v/v DEA / 50% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD35IPA_AA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	35% 2-propanol + 20mM Ammoniumn Acetate / 65% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD40MeOH_DEA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm

Mobile phase:	40% methanol + 0.1% DEA/ 60% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD25IPA_DEA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	25% isopropanol + 0.1% v/v DEA/ 75% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method OD30IPA_DEA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	30% isopropanol + 0.1% v/v DEA/ 70% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

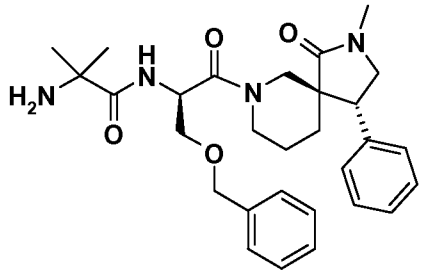
Method OD45IPA_DEA

Column:	Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 µm
Mobile phase:	45% isopropanol + 0.1% v/v DEA/ 55% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

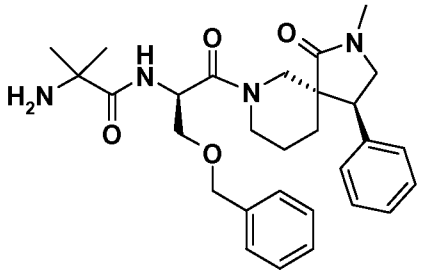
Preparation of Final Compounds

Example 1.0(i) and 1.0(ii)

Diastereomers 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide and 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide



(4R,5S)-stereoisomer



(4S, 5R)-stereoisomer

Step 1: tert-Butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

A mixture comprising (R)-3-(benzyloxy)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl propanamido)propanoic acid (Intermediate 3A)(800 mg, 2.103 mmol) and a racemic mixture of (4R,5S)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one and (4S,5R)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (Intermediate 1A)(514 mg, 2.103 mmol) in DMF (10 ml) was treated with DIPEA (1.102 ml, 6.31 mmol) and ®T3P (amide coupling agent 50% in DMF, 2.455 ml, 4.21 mmol) and stirred at RT for 1 hour. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was suspended in water (50 ml) and extracted with EtOAc (2 x 100 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* Purification by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in *iso*-hexane afforded the title compound as a white foam.

LC-MS Rt 2.59 mins; MS m/z 608[M+H]+; Method LowpH_v002.

Step 2: 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

tert-Butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (1.18 g, 1.945 mmol) in DCM (15 ml) was treated with TFA (7 ml, 91 mmol) and stirred at RT for 1 hour. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc (200 ml) and sat. sodium bicarbonate solution (100 ml). The organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a diastereomeric mixture;

LC-MS Rt 2.09 mins; MS m/z 508[M+H]+; Method LowpH_v002.

Separation of the diastereomers by Supercritical Fluid Chromatography using the following conditions afforded the compounds listed hereinafter:

Mobile Phase : 45% MeOH +20mM ammonium acetate/ 65% CO_2

Column: Chiralcel OD-H, 250 x 10 mm id, 5 µm

Detection: UV @ 220nm

Flow rate: 10 ml/min

Example 1.0(i) First eluted peak Rt = 3.31 minutes. Diastereomer 1:

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide

LC-MS Rt 2.10 mins; MS m/z 508 [M+H]+; Method Low pH_v002

Example 1.0(ii) Second eluted peak Rt = 7.31 minutes. Diastereomer 2:

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide

Rt 2.09 mins; MS m/z 508 [M+H]+; Method Low pH_v002

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ1.09-1.23 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.58-1.69 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.02-3.13 (1H, br m), 3.19 (1H, ddd), 3.25-3.36 (2H, m), 3.60-3.87 (4H, m), 3.90-4.03 (1H, br m), 4.53 (2H, m), 4.97 (1H, dd), 7.10-7.18 (2H, m), 7.19-7.36 (8H, m).

The stereochemistry of Examples 1.0(i) and 1.0(ii) was assigned using X-ray crystal structure analysis.

In another embodiment of the invention there is provided crystalline forms I, II, III and IV of the L-malate salt of the compound of Example 1.0(ii), 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide, and a process to make said crystalline forms. The disclosed crystalline L-malate salt forms provide a significant improvement in processing properties compared to the free base amorphous form, and physicochemical properties (e.g. higher melting point, increased aqueous solubility).

Process to make crystalline forms of the L-malate salt of the compound of Example 1.0(ii):

Method A:

20 mg of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide was taken in a vial 5.6 mg of L-Malic acid was added. 500 uL of Ethyl acetate was added and the solids were dissolved by gentle warming. Crystals start appearing on standing at room temperature, the slurry was temperature cycled over 5-50°C. Additional 400 uL of Ethyl acetate was added, liquid was then decanted after centrifugation. Solids were dried under vacuum oven at 40°C for 30 min. XRPD pattern indicated crystalline solids with a unique pattern (Fig. 1).

Crystalline form I was obtained as a solvate.

Method B:

20 mg of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide was taken in a vial 5.6

mg of L-Malic acid was added. 500 uL of Acetone was added and the solids were dissolved by gentle warming. Crystals start appearing on standing at room temperature, the slurry was temperature cycled over 5-50°C. Additional 400 uL of Acetone was added, liquid was then decanted after centrifugation. Solids were dried under vacuum oven at 40°C for 30 min. XRPD pattern indicated crystalline solids with a unique pattern (Fig. 2). Crystalline form II was obtained.

Method C:

About 306 mg of salt was formed by addition of equimolar amounts of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide and L-Malic acid; it was then dissolved in MeOH/BuOAc. The solids formed were then removed by filtration under vacuum at 100°C for 2h to yield white powder 220 mg. Crystalline form III was obtained (Fig. 3).

Method D:

100 mg of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide was taken in a vial and 27.1 mg of L-Malic acid were added. The components were dissolved by the addition of 2 mL ethyl acetate along with gentle warming. Crystals start appearing rapidly. The slurry was stirred at 45° C for 10h. It was then cooled to RT and crystals further 2 mL of ethyl acetate was added. The slurry was then filtered and dried under vacuum. XRPD and TGA results indicated presence of a solvate. The solids were dried further at 100°C for another 60 min. Crystalline desolvate was isolated with the purity of around 97%. Crystalline form IV was obtained (Fig. 4).

Table A: XRPD data of Example 1.0(ii) L-malate salt crystalline form I (Method A)

Angle 2-Theta °	**d value Angstrom**
8.493	10.40220
15.574	5.68525
19.339	4.58586
20.842	4.25847

error +/- 0.2°.

Table B: XRPD data of Example 1.0(ii) malate salt crystalline form II (Method B)

Angle 2-Theta °	**d value Angstrom**
8.383	10.53930
11.724	7.54226
17.918	4.94627
19.237	4.61015

error +/- 0.2°.

Table C: XRPD data of Example 1.0(ii) malate salt crystalline form III (Method C)

Angle 2-Theta °	**d value Angstrom**
10.084	8.76420
16.209	5.46375
20.166	4.39979
22.325	3.97880

error +/- 0.2°.

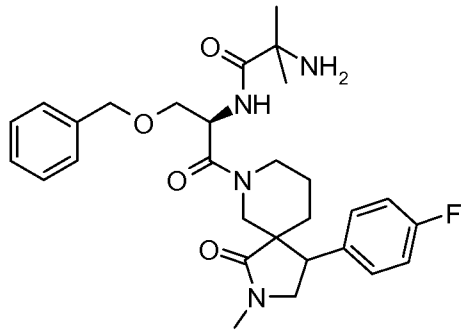
Table D: XRPD data of Example 1.0(ii) malate salt crystalline form IV (Method D)

Angle 2-Theta °	**d value Angstrom**
10.039	8.80389
16.169	5.47723
17.333	5.11200
20.130	4.40759

error +/- 0.2°.

Example 1.2

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide



Step 1: Tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

To a stirred solution of (R)-3-benzyloxy-2-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpropionylamino)-propionic acid (Intermediate 3A) (344 mg, 0.904 mmol) and 4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (270 mg, 0.904 mmol) in MeCN (4 mL) was added dropwise a solution of ®T3P (50% in EtOAc) (1.055 ml, 1.807 mmol) at room temperature. The resulting colourless solution was stirred for 20 hours. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL) and DCM (10 mL). The aqueous phase was separated and extracted using DCM (3 x 10 mL), the combined organic fractions were washed with 10% citric acid (10 mL), dried (MgSO4) and then concentrated under reduced pressure to afford tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (546 mg, 97%) as a white amorphous solid.

LCMS Method 2minLC_v003, Rt 1.24 mins; MS m/z 625.8 [M+H]+

Step 2: 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

To a stirred solution of tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (540 mg, 0.864 mmol) in DCM (5 mL) at room temperature was added TFA (0.666 ml, 8.64 mmol) dropwise. The resulting pale-yellow solution was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was concentrated *in-vacuo*, then diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL) and DCM (10 mL). The aqueous phase was separated and extracted using DCM (3 x 10 mL), the combined organic fractions were dried (MgSO4), then concentrated under reduced pressure to afford 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide as a colourless oil.

The title compound was isolated by SFC chromatography.

SFC Rt 5.75 mins; Method AD25MEOH_DEA

LCMS Method 2minLC_v003; Rt 0.97 min; MS m/z 525 [M+H]+;

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 1.01-2.52 (2H, br signal), 1.11-1.21 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.43-1.52 (1H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.14-3.26 (1H, dt), 3.29-3.37 (2H, m), 3.65 (1H, dd), 3.68-3.84 (3H, m), 3.90-4.08 (1h, br m), 4.50-4.60 (2H, m), 4.96 (1H, t), 7.05 (2H, dd), 7.19 (2H, dd), 7.23-7.38 (5H, m).

The absolute stereochemistry was determined by X-ray of 4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one.

In another embodiment of the invention there is provided a crystalline form I of the L-malate salt of the compound of Example 1.2, 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide, and a process to make said crystalline form. The disclosed crystalline L-malate salt form provides a significant improvement in processing properties compared to the free base amorphous form, and physicochemical properties (e.g. higher melting point, increased aqueous solubility).

Process to make crystalline forms of the L-malate salt of the compound of Example 1.2:

50 mg of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide were weighed into a glass vial, 12.8 mg L-Malic acid (counterion) was weighed into each vial. Solids were then dissolved in 0.2 mL of Methanol which was then evaporated under vacuum. 500uL of acetone was added to each vial. The vials were then temperature cycled over 5-35°C for 2 days. Solids from vials were isolated by centrifugation and dried under vacuum then characterised (Fig. 9)

Table A: XRPD data of Example 1.2 L-malate salt crystalline form I

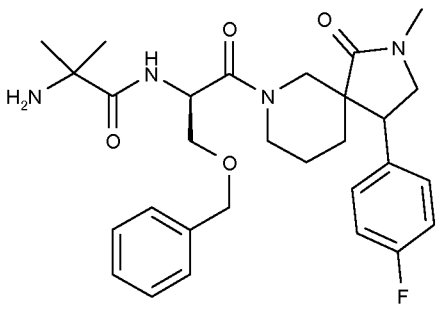
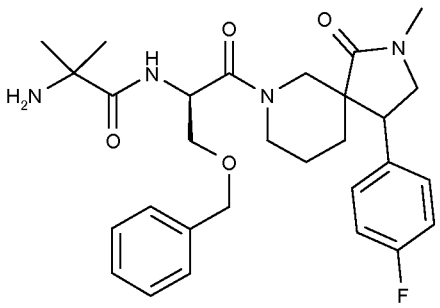
Angle 2-Theta °	**d value Angstrom**
8.767	10.07782
12.998	6.80554
17.354	5.10588

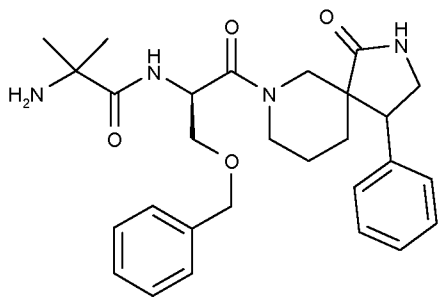
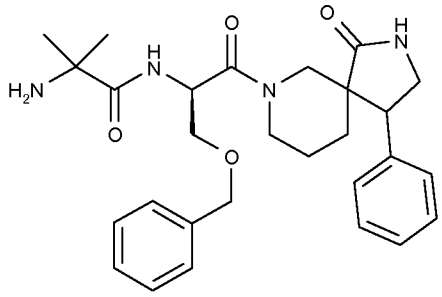
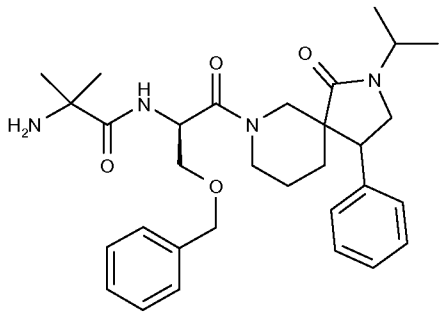
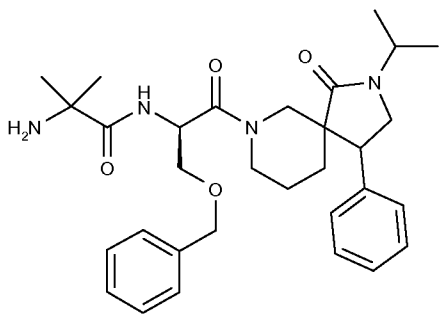
19.847	4.46962

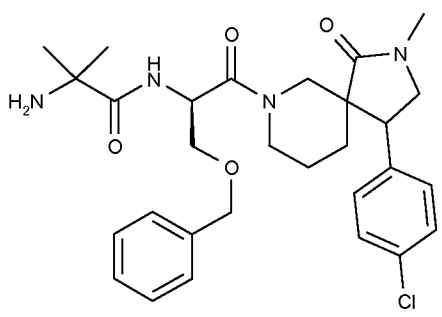
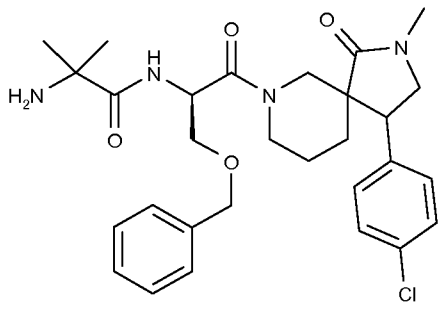
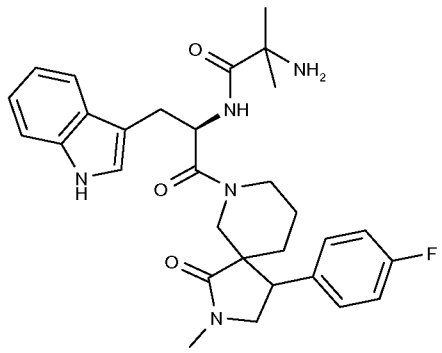
error +/- 0.2°.

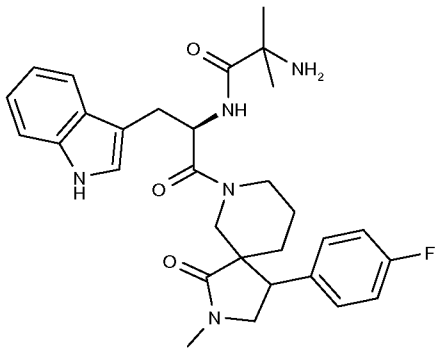
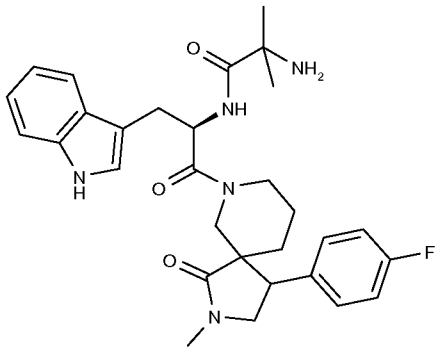
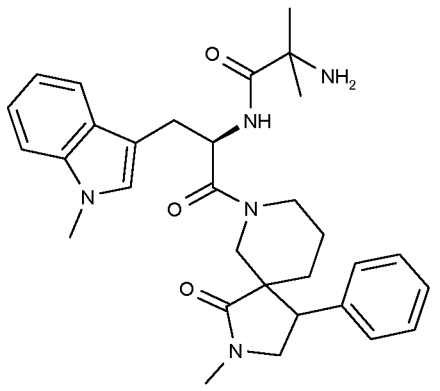
The compounds of the following tabulated Examples (Table 1) were prepared by a similar method to that of Example 1.0 from Intermediates 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3K 4G, 3J and the appropriate spiropiperidine (either commercially available or preparations described hereinafter), or using intermediate 5A as the appropriate commercially available BOC protected amino acid (in a manner obvious to someone skilled in the art).

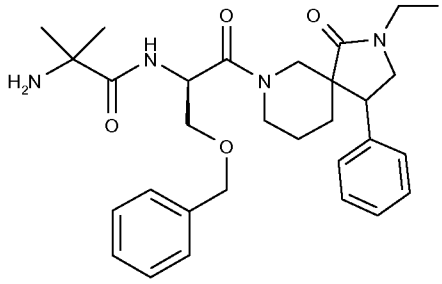
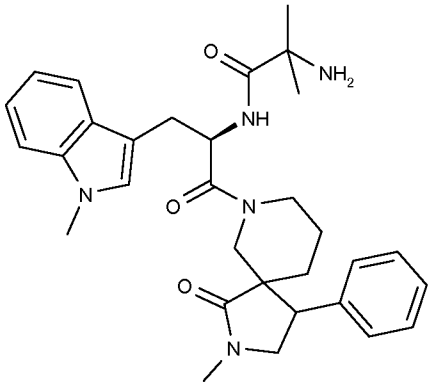
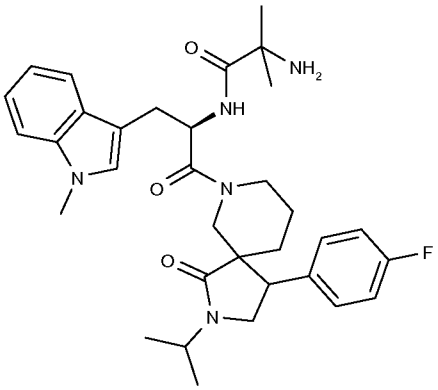
Table 1

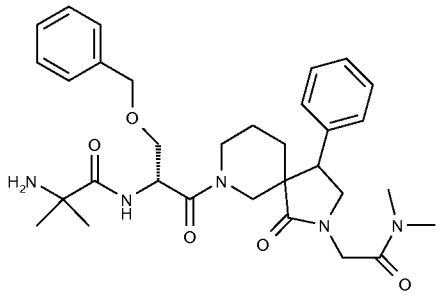
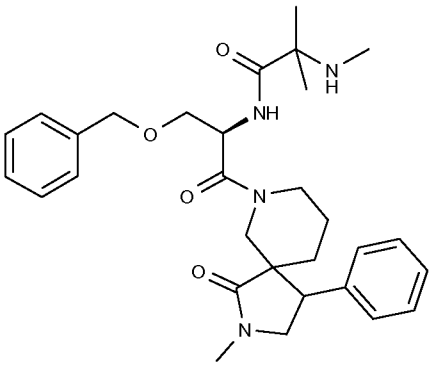
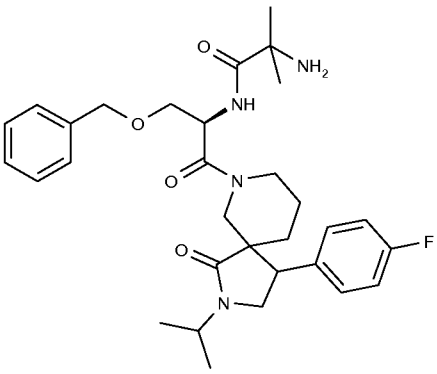
Ex.	Structure	Name	NMR/$[M+H]^+$ LC-MS Method SFC Method
1.1		Diastereomeric mixture of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_30_v002 Rt 1.62 mins; MS m/z 525 [M+H]+;
1.2		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method 2minLC_v003RRt 0.97 min; MS m/z 525 [M+H]+; SFC Rt 5.75 mins; Method AD25MEOH_DEA

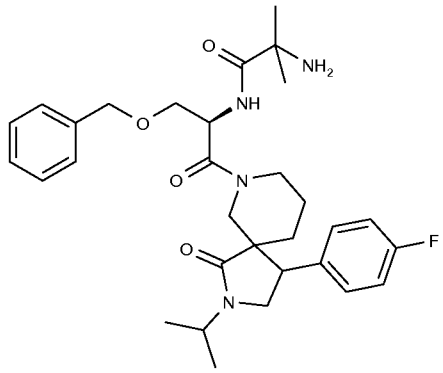
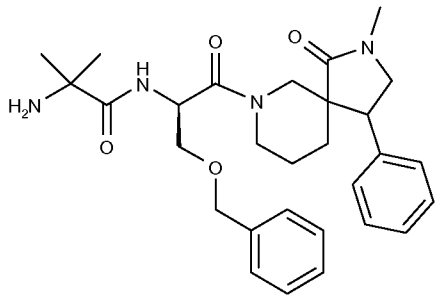
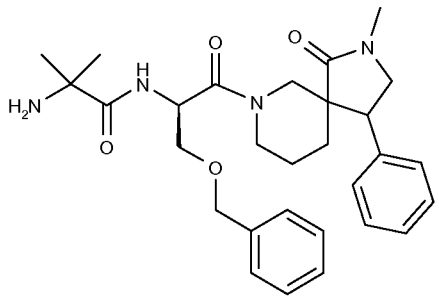
1.3		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method 2minLC_v003 Rt 0.93 min; MS m/z 493 [M+H]+; SFC Rt 7.74 mins; Method IC45MeOH_DEA
1.4		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	SFC Rt 9.39 min Method IC45MeOH_DEA
1.5		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method 2minLC_v003 Rt 1.02 min; MS m/z 535 [M+H]+; SFC Rt 5.72 mins; Method IC35IPA_DEA
1.6		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method 2minLC_v003 Rt 1.02 min; MS m/z 535 [M+H]+; SFC Rt 7.07 mins; Method IC35IPA_DEA

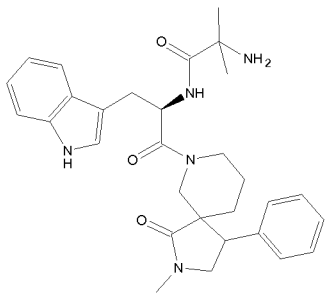
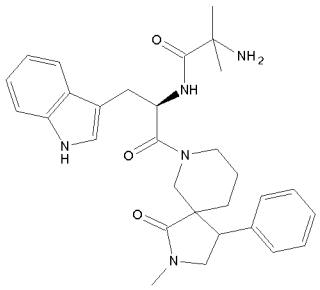
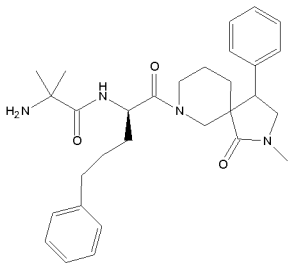
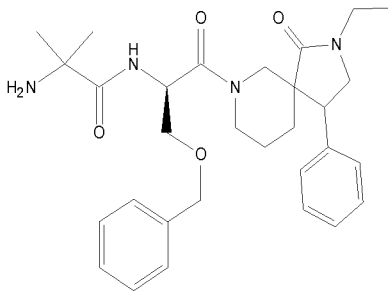
1.7		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method 2minLC_v003 Rt 1.01 mins; MS m/z 541 [M+H]+; SFC Rt 5.43 mins; Method IC45MEOH_DEA
1.8		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method 2minLC_v003 Rt 1.00 min; MS m/z 541 [M+H]+; SFC Rt 7.8 mins; Method IC45MEOH_DEA
1.9		Diastereomeric mixture of 2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.1 mins; MS m/z 534 [M+H]+;

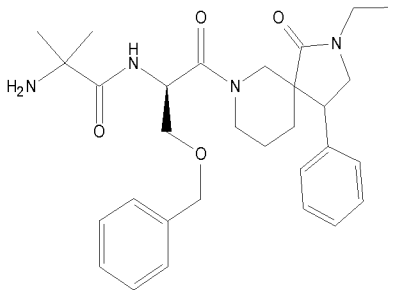
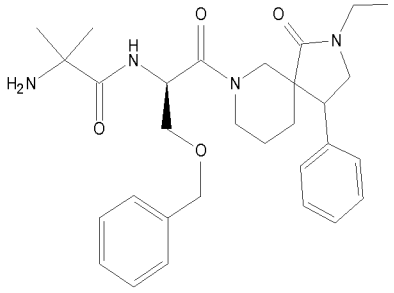
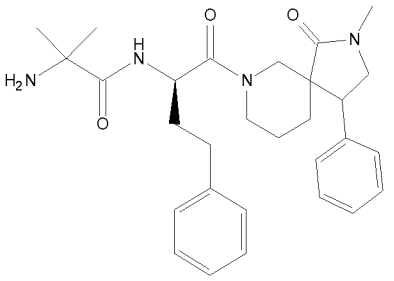
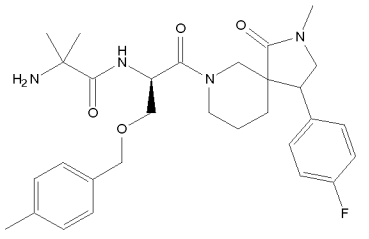
1.10		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.09 mins; MS m/z 534 [M+H]+; SFC Rt 7.13 mins; Method AD30IPA_AmmAc
1.11		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.08 mins; MS m/z 534 [M+H]+; SFC Rt 3.6 mins; Method AD30IPA_AmmAc
1.12		Diastereomeric mixture of 2-Amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.15 mins; MS m/z 530 [M+H]+;

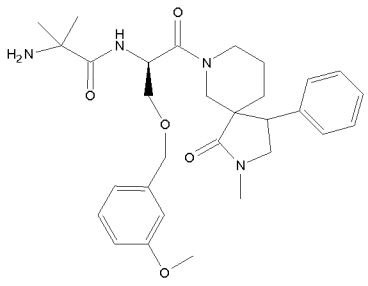
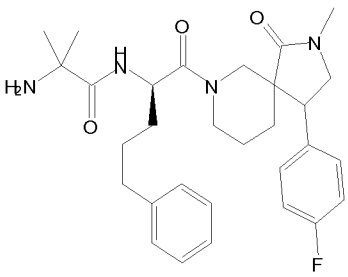
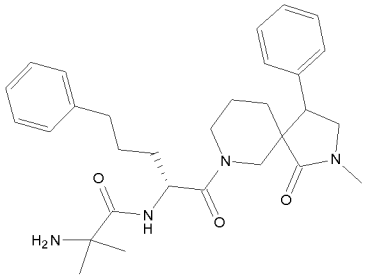
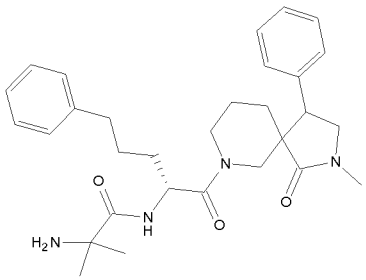
1.13		Diastereomeric mixture of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.98 min; MS m/z 521 [M+H]+;
1.14		Single diastereomer of 2-Amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.13 mins; MS m/z 530 [M+H]+; SFC Rt 4.29 mins; Method AD40IPA_AmmAc
1.15		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl propanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.27 mins; MS m/z 576 [M+H]+; SFC Rt 3.57 mins; Method OD30MEOH_AA

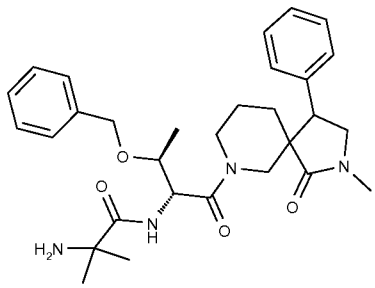
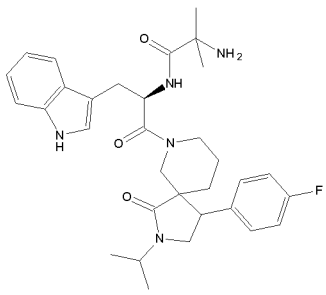
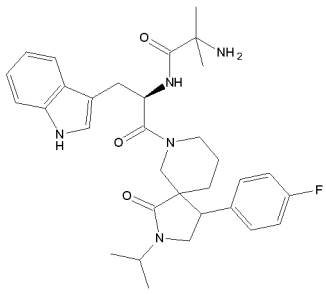
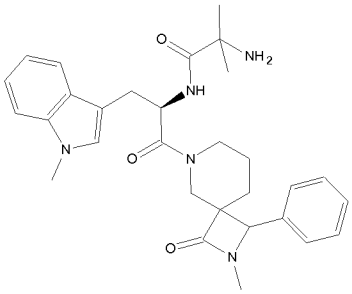
1.16		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.11 mins; MS m/z 578 [M+H]+; SFC Rt 6.4 mins; Method OD50MeOH_AA
1.17		Single diastereomer of N-((2R)-3-(Benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino) propanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.12 mins; MS m/z 521 [M+H]+; SFC Rt 5.13 mins; Method OD30MEOH_AA
1.18		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.2 mins; MS m/z 553 [M+H]+; SFC Rt 8.91 mins; Method IC40MeOH_AA

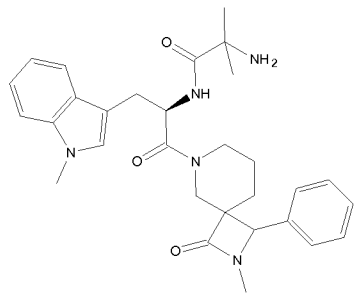
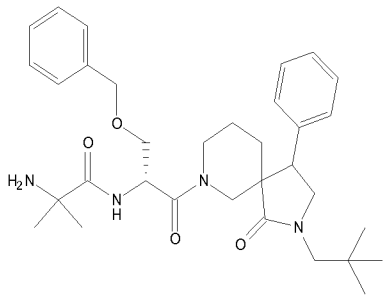
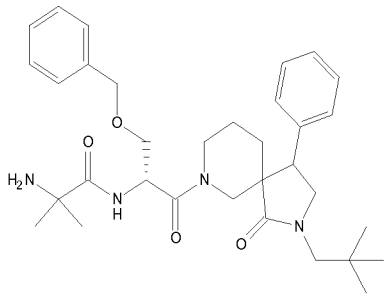
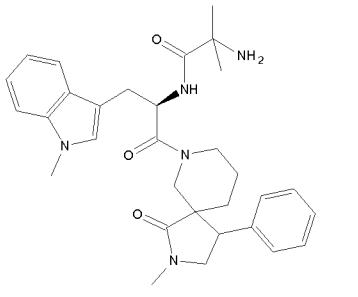
1.19		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.21 mins; MS m/z 553 [M+H]+; SFC Rt 11.54 mins; Method IC40MeOH_AA
1.20		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.07 mins, m/z 507.5 [M+H]+ SFC Rt 5.04 min Method LUXC2_45MeOH_AA
1.21		Single diastereomer of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide (Separated by SFC)	Method LowpH_v002 Rt 2.07 mins, m/z 507.5 [M+H]+ SFC Rt 6.47 min Method LUXC2_45MeOH_AA

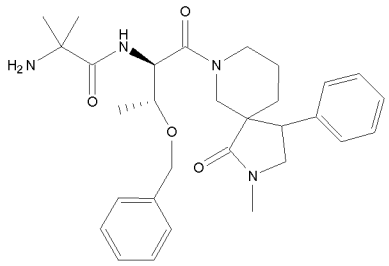
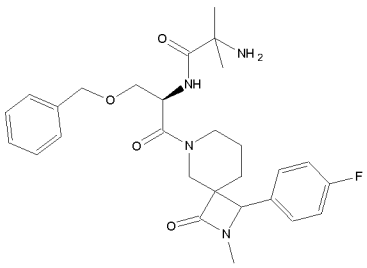
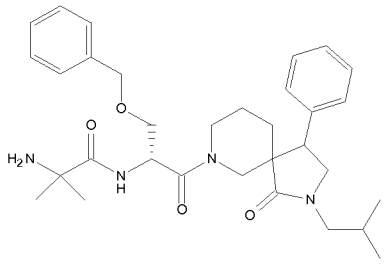
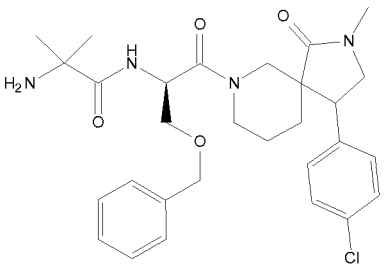
1.22		Single diastereomer of N-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.04 mins, m/z 516.5 [M+H]+ SFC Rt 4.55 min Method AD30IPA_AA
1.23		Single diastereomer of N-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.06 mins, m/z 516.5 [M+H]+ SFC Rt 7.42 min Method AD30IPA_AA
1.24		Diastereomeric mixture of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.15 mins, m/z 505.53 [M+H]+
1.25		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.99 mins, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 12.51 min Method IC35MeOH_AA

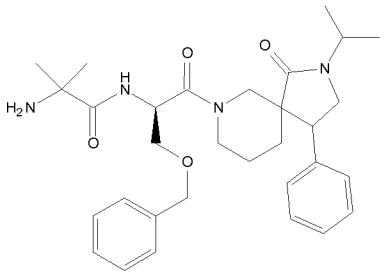
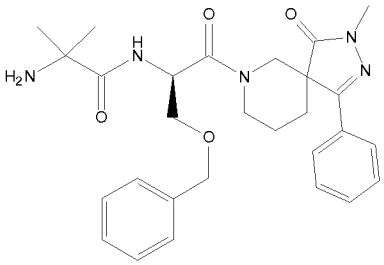
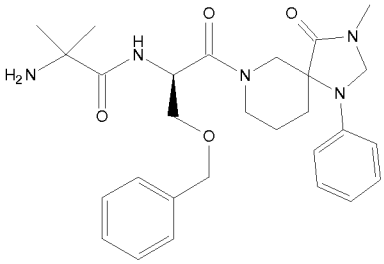
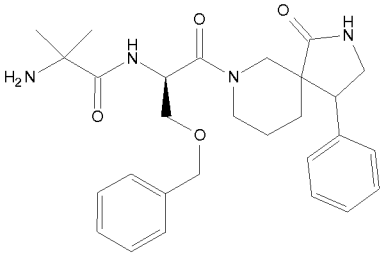
1.26		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.99 mins, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 14.64 min Method IC35MeOH_AA
1.27		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.99 mins, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 19.00 min Method IC35MeOH_AA
1.28		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)propanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.96 mins, m/z 491.4 [M+H]+ SFC Rt 5.31 min Method LUXC2_50MeOH_AA
1.29		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 10minLC_v003 Rt 3.41 min; MS m/z 539.4 [M+H]+; SFC Rt 4.84 min Method OD50MeOH_AA

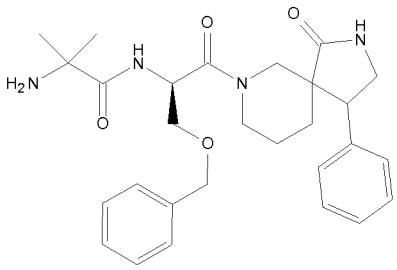
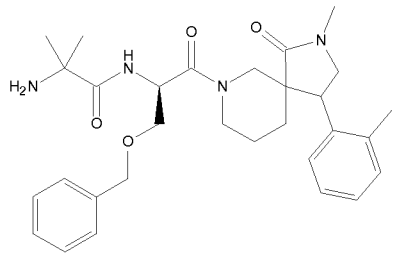
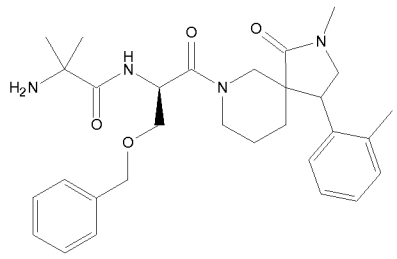
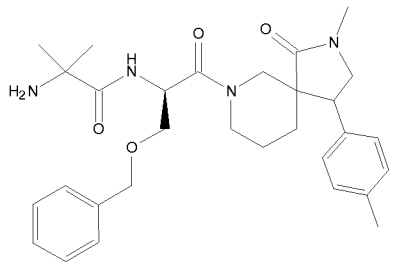
1.30		Diastereomeric mixture of 2-amino-N-((2R)-3-(3-methoxybenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.12 mins, m/z 537.52[M+H]+
1.31		Diastereomeric mixture of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.98 mins, m/z 523.4 [M+H]+
1.32		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.22 mins, m/z 505.47 [M+H]+ SFC Rt 5.38 mins Method LUXC2_45MeOH_AA
1.33		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.22 mins, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 8.32 mins Method LUXC2_45MeOH_AA

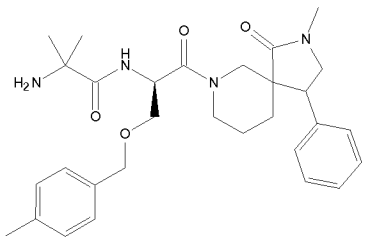
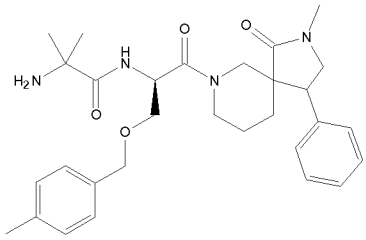
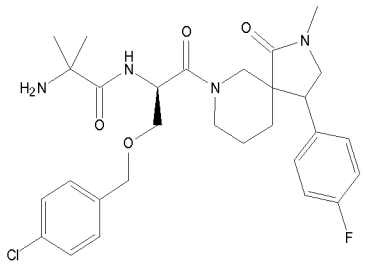
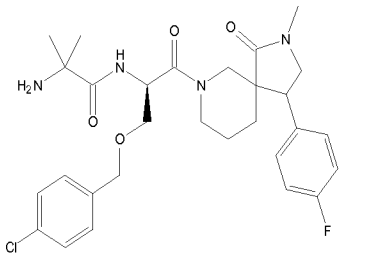
1.34		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R,3S)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH 2MinLC_v003 Rt 0.98 mins, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 4.15 mins Method AD30IPA_AmmAc
1.35		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.18 mins, m/z 562.5 [M+H]+ SFC Rt 4.66 min Method OD30MEOH_AA
1.36		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.19 mins, m/z 562.5 [M+H]+ SFC Rt 3.27 min Method OD30MEOH_AA
1.37		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.16 mins, m/z 516.5 [M+H]+ SFC Rt 8.73 min Method LUXC2_50MeOH_AA

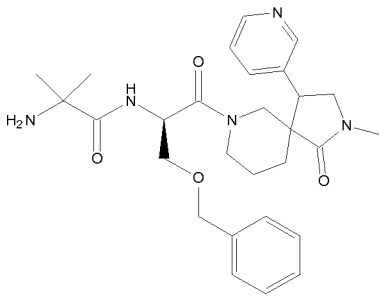
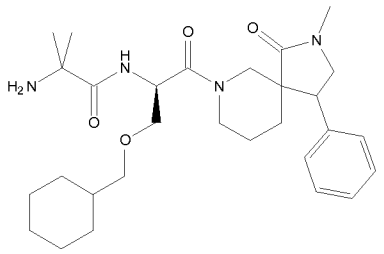
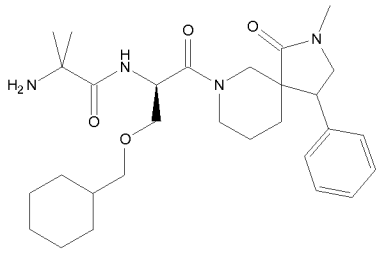
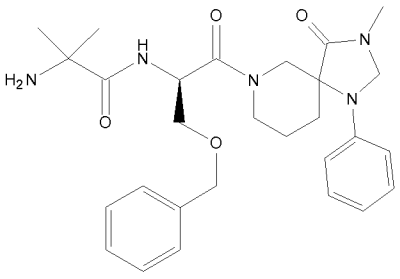
1.38		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.15 mins, m/z 516.5 [M+H]+ SFC Rt 5.33 min Method LUXC2_50MeOH_AA
1.39		Single diastereomer of 2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[2-(2,2-dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide	Method LowpH_v002 Rt 2.34 mins m/z 563.65 [M+H]+ SFC Rt 2.35 mins Method OJ15MEOH_AA
1.40		Single diastereomer of 2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[2-(2,2-dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide	Method LowpH_v002 Rt 2.34 mins M/z 563.61 [MH+] SFC Rt 4.6 mins Method OJ15MEOH_AA
1.41		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.14 mins, m/z 530.5 [M+H]+ SFC Rt 9.06 min Method AD40IPA_AmmAc

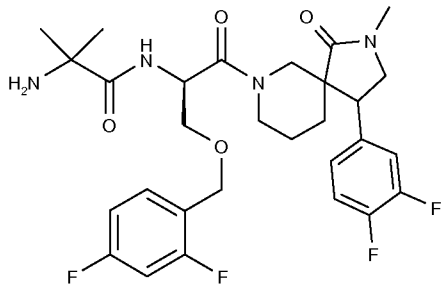
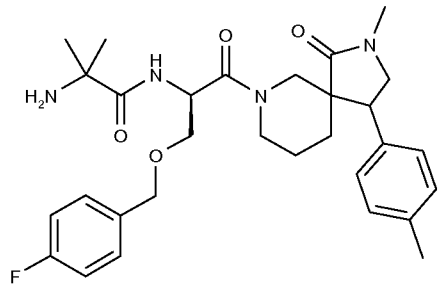
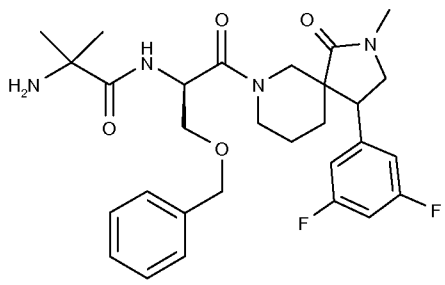
1.42		Diastereomeric mixture of 2-amino-N-((2R,3R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.12 mins, m/z 521.56 [M+H]+
1.43		Diastereomeric mixture of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3-oxo-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.13 mins, m/z 511.45 [M+H]+
1.44		Single diastereomer of 2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide	Method LowpH_v002 Rt 2.28 mins M/z 549.56 [M+H]+ SFC Rt 3.7 mins Method LUXC2_50MEOH_AA
1.45		Diastereomeric mixture of 2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[4-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-1-oxo -2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-ox o-ethyl}-2-methyl-propionamide	Method LowpH_30_v002 Rt 1.67 mins, m/z 541.59 [M+H]+

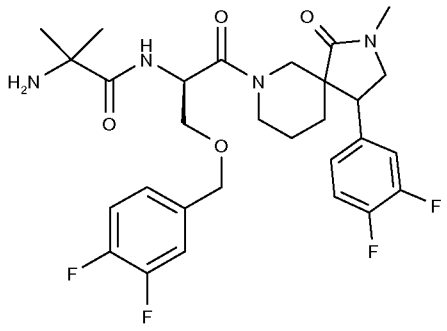
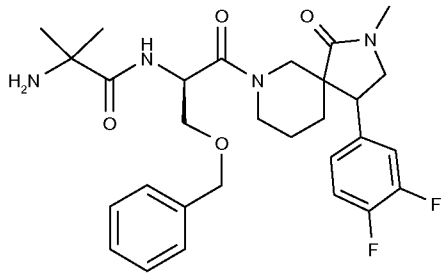
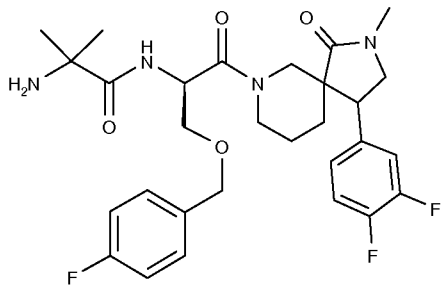
1.46		Diastereomeric mixture of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-dia za-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl] -2-methyl-propionamide	Method LowpH_30_v002, Rt 1.77 mins, m/z 535.62 [M+H]+
1.47		Diastereomeric mixture of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-2,3,7-tria za-spiro[4.5]dec-1-en-7-yl)-2-oxo-e thyl]-2-methyl-propionamide	Method LowpH_v002 Rt 2.10 mins, m/z 506.46 [M+H]+
1.48		Diastereomeric mixture of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-tria za-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl] -2-methyl-propionamide	Method LowpH_v002 Rt 2.10 mins, m/z 508.48 [M+H]+
1.49		Single diastereomer of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-oxo-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spi ro[4.5]dec-7-yl)-ethyl]-2-methyl-propionamide	SFC Rt 5.61 min Method IC45MeOH_DEA

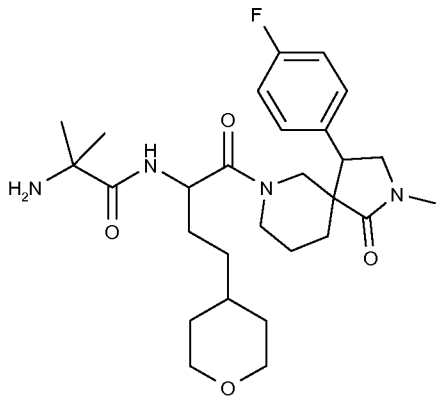
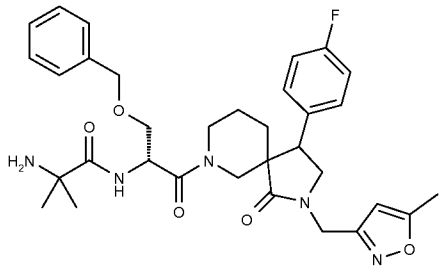
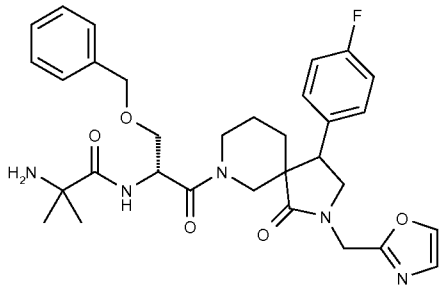
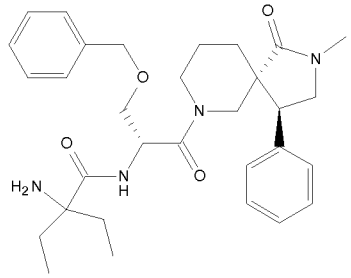
1.50		Single diastereomer of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-oxo-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spi ro[4.5]dec-7-yl)-ethyl]-2-methyl-propionamide	SFC Rt 6.14 min Method IC45MeOH_DEA
1.51		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-o-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.99 min; MS m/z 521.5 [M+H]+; SFC Rt 2.23 min Method AD50IPA_DEA
1.52		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-o-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 1.00 min; MS m/z 521.5 [M+H]+; SFC Rt 3.31 min Method AD50IPA_DEA
1.53		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.99 min; MS m/z 521.5 [M+H]+; SFC Rt 3.4 min Method OD45MEOH_AA

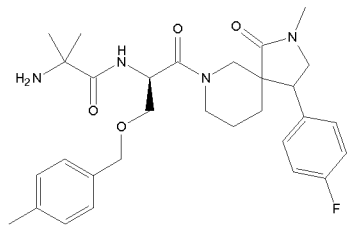
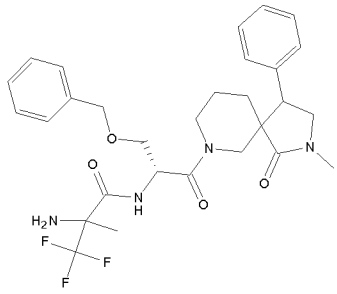
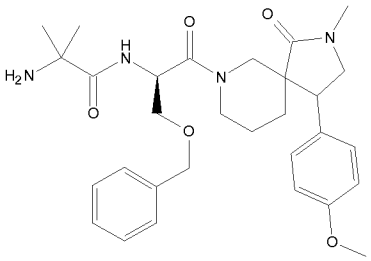
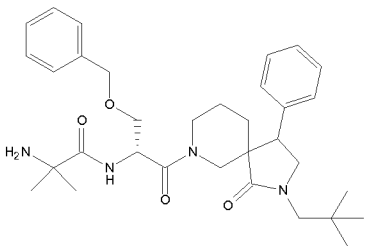
1.54		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide	Method 2minLC_v003 Rt 1.00 min, MS m/z 521.5 [M+H]+; SFC Rt 2.2 min Method OD45MEOH_AA_1
1.55		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.99 min, MS m/z 521.2 [M+H]+; SFC Rt 4.7 min Method OD45MEOH_AA_1
1.56		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(4-chlorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 1.05 min; MS m/z 559.3 [M+H]+; SFC Rt 2.3 min Method OD30MEOH_AA_1
1.57		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(4-chlorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 1.05 min; MS m/z 559.4 [M+H]+; SFC Rt 3.1 min Method OD30MEOH_AA_1

1.58		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.72 mins, m/z 508.7 [M+H]+ SFC Rt 3.84 min Method OD35MeOH_DEA
1.59		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(cyclohexylmethoxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 1.04 mins, m/z 513.6 [M+H]+ SFC Rt 3.24 min Method OD35IPA_AA
1.60		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(cyclohexylmethoxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 1.06 mins, m/z 513.6 [M+H]+ SFC Rt 6.31 min Method OD35IPA_AA
1.61		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	SFC Rt 4.37 min Method AD45IPA_DEA

1.62		Diasteromeric mixture of 2-amino-N-((2R)-3-(2,4-difluorobenzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 1.00 mins; MS m/z 579.2 [M+H]+
1.63		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.80 min; MS m/z 539.7 [M+H]+; SFC Rt 11.12 min; Method OD25IPA_DEA
1.64		Diastereomeric mixture of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(3,5-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 0.98 mins; MS m/z 543.4 [M+H]+

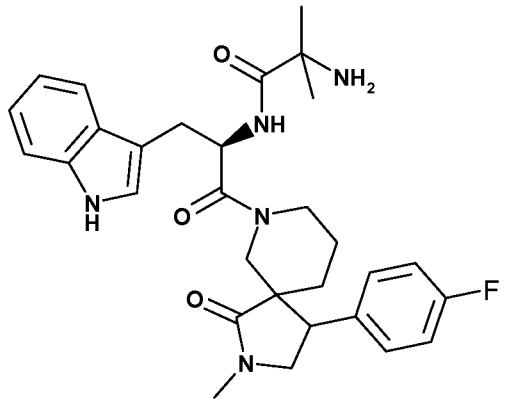
1.65		Diastereomeric mixture of 2-amino-N-((2R)-3-(3,4-difluorobenzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 1.00 mins; MS m/z 579.4 [M+H]+
1.66		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 0.78 mins; MS m/z 543.1 [M+H]+; SFC Rt 4.94 mins; Method OD45IPA_DEA
1.67		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.78 mins; MS m/z 562.3 [M+H]+; SFC Rt 4.95 mins Method OD30IPA_DEA

1.68		Diastereomer mixture of 2-amino-N-(1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)butan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.70 mins, MS m/z 517.6 [M+1]+
1.69		Diastereomer mixture of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.81 mins; MS m/z 606.1 [M+H+]
1.70		Diastereomeric mixture of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-(oxazol-2-ylmethyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.77 mins; M/z 592.4 [M+H]+
1.71		2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-ethylbutanamide	Method 2minLowpH Rt 3.43 mins; M/z 535.4 [M+H]+

1.72		2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-((4-methylbenzyl)oxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 10minLC_v003 Rt 0.76 mins; M/z 561.3 [M+H]+
1.73		2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 1.05 mins; M/z 561.3 [M+H]+
1.74		2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.11 mins; M/z 537.6 [M+H]+
1.75		2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-neopentyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method LowpH_v002 Rt 2.34 mins; M/z 563.6 [M+H]+

Example 1.9

Diastereomer mixture of 2-Amino-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide



Step 1: Tert-butyl 1-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-

A mixture comprising 4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (ASW MedChem) (269 mg, 0.899 mmol), (R)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoic acid (Intermediate 3C)(350 mg, 0.899 mmol) and DIPEA (0.628 ml, 3.59 mmol) in DMF (4 ml) was treated with ®T3P (50% in DMF,0.525 ml, 1.797 mmol) and stirred at RT for 24 hours. The reaction mixture was diluted with water (5 ml) and extracted with EtOAc. The organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 1% MeOH in DCM afforded the title compound;

LC-MS Rt 2.57 mins; MS m/z 634 [M+H]+; Method LowpH_v002.

Step 2: 2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

A mixture comprising tert-butyl 1-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (312.3 mg, 0.493 mmol) (step 1) and TFA (0.380 ml, 4.93 mmol) in DCM (3 ml) was stirred at room temperature for 17 hours. TFA (1mL, 13 mmol) was added to the reaction mixture. After 3h 45 min the solvent was removed *in vacuo* to afford a colourless oil. The oil was dissolved with methanol (3 ml) and passed through a 10g SCX-2 cartridge eluting with 2M NH_3 in methanol (70 ml). The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound as diastereomeric mixture.

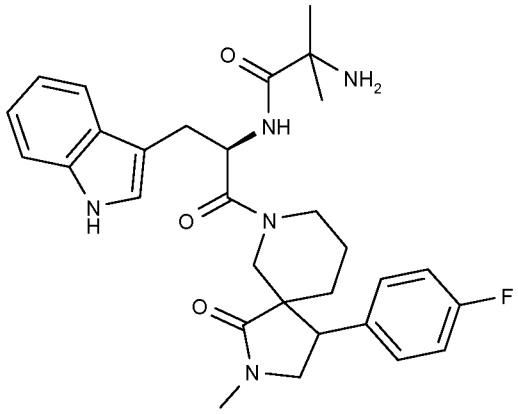
LC-MS Rt 2.1 mins; MS m/z 534 [M+H]+; Method LowpH_v002.

Examples 1.10 and 1.11

Separation of the diastereomers of Example 1.9 by Supercritical Fluid Chromatography gave examples 1.10 and 1.11.

Example 1.10

Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

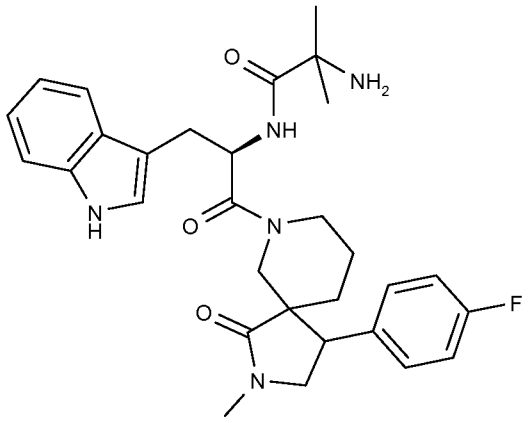


LC-MS Rt 2.09 mins; MS m/z 534[M+H]+; Method LowpH_v002.

SFC Second eluted peak Rt 7.13 mins; Method AD30IPA_AmmAc

Example 1.11

Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide



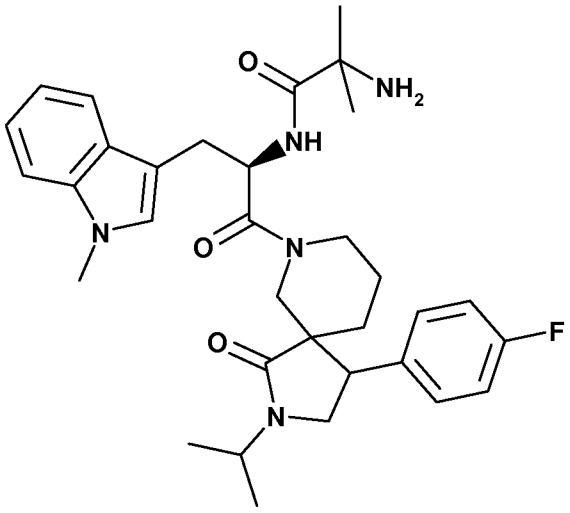
LC-MS Rt 2.08 mins; MS m/z 534[M+H]+; Method LowpH_v002.

SFC First eluted peak Rt 3.6 mins; Method AD30IPA_AmmAc

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 0.98-1.14 (2H, m), 1.21 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.32-1.42 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.88-2.97 (1H, m), 3.05 (1H, dd), 3.16-3.27 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 5.02 (1H, t), 6.95-7.10 (6H, m), 7.12 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.58 (1H, d), 10.44 (1H, br s).

Example 1.15

Single diastereomer of 2-Amino-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-1-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide



Step 1: Tert-butyl 1-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

A mixture comprising 4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (ASW MedChem) (243 mg, 0.744 mmol), (R)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)propanoic acid (Intermediate 3D) (300 mg, 0.744 mmol) and DIPEA (0.519 ml, 2.97 mmol) in acetonitrile (3 ml) was treated with ®T3P (50% in DMF,0.868 ml, 1.487 mmol) and stirred at RT for 19 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in EtOAc and washed with water. The organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 2% MeOH in DCM afforded the title compound;
LC-MS Rt 2.67 mins; MS m/z 676 [M+H]+; Method LowpH_v002.

Step 2: 2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

A mixture comprising tert-butyl 1-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (378 mg, 0.559 mmol) (step 1) and TFA (0.431 ml, 5.59 mmol) in DCM (3 ml) was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was removed *in vacuo* to afford a colourless oil. The oil was dissolved with methanol (3 ml) and passed through a 10g SCX-2 cartridge eluting with 2M NH_3 in methanol (70 ml). The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound as diastereomeric mixture.

Separation of the diastereomers by Supercritical Fluid Chromatography gave a single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-

diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide as peak 1.

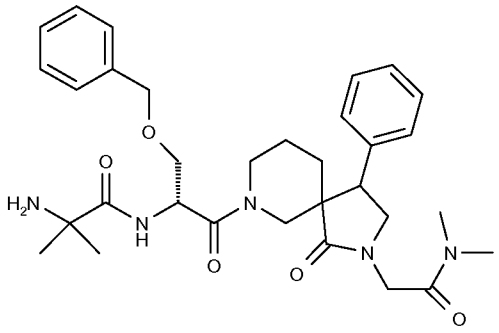
LC-MS Rt 2.27 mins; MS m/z 576 [M+H]+; Method LowpH_v002.

SFC first eluted peak Rt 3.57 mins; Method OD30MeOH_AA

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 1.14 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.32 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.49-1.66 (2H, m), 1.73-1.82 (1H, m), 2.04-2.16 (1H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 2.85-3.10 (3H, m), 3.21 (1H, dd), 3.30-3.40 (1H, m), 3.44-3.64 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.21 (1H, m), 4.78 (1H, br m), 6.96-7.18 (7H, m), 7.37 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.78 (1H, br signal).

Example 1.16

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide



Step1: Tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

A racemic mixture of (4R,5S)-N,N-dimethyl-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)acetamide and (4S,5R)-N,N-Dimethyl-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)acetamide (Intermediate 1D) (193 mg; 0.612 mmol) was solubilised in acetonitrile (3 ml). (R)-3-Benzyloxy-2-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpropionylamino)-propionic acid (Intermediate 3A) (233 mg; 0.612 mmol) was treated with DIPEA (0.427ml; 2.448mmol) and ®T3P (50% in EtOAc),(0.714ml; 1.224mmol). The mixture was stirred at RT for 2 hours and concentrated *in vacuo*. The crude residue was solubilised in ethyl acetate and washed with water (3 x 50 ml). The organics were washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated to yield the title compound.

LC-MS Rt 2.56 mins; MS m/z 678[M+H]+; Method LowpH_v002.olp.

Step 2: 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

A diasteromeric mixture of tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (386mg; 0.569mmol) was solubilised in dichloromethane (3ml) at room temperature. Trifluoroacetic acid (439ul; 5.69mmol) was added and mixture stirred at RT for 72 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was dissolved in methanol and loaded onto a pre-wetted 10g SCX-2 cartridge. Methanol (50 ml) was passed through the cartridge and the product was eluted with 2M NH_3 in methanol. Concentration of the ammonia fraction afforded the title compound as a diastereomeric mixture. Diastereomers were separated by chiral SFC, collecting the second peak.

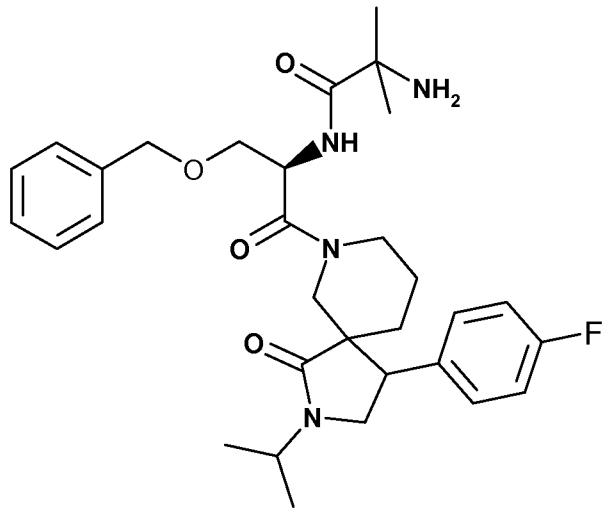
SFC Method OD50MeOH_AA, Rt 6.40 mins

LCMS Method LowpH_v002, Rt 2.11 mins; MS m/z 578[M+H]+

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 1.01-2.52 (2H, br signal), 1.12-1.27 (2H, m), 1.29 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.99-3.11 (1H, m), 3.14-3.24 (1H, br m), 3.33 (1H, dd), 3.44 (1H, dd), 3.66 (1H, dd), 3.68-3.80 (2H, m), 3.89 (1H, dd), 4.07-4.25 (2H, m), 4.49-4.59 (2H, m), 5.00 (1H, dt), 7.20-7.38 (10H, m).

Examples 1.18 and 1.19

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide



Step 1: Tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl carbamate.

A mixture comprising 4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (ASW MedChem) (258 mg, 0.789 mmol), (R)-3-Benzyloxy-2-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpropionylamino)-propionic acid (Intermediate 3A) (300 mg, 0.789 mmol) and DIPEA (0.551 ml, 3.15 mmol) in acetonitrile (3 ml) was treated with ®T3P (50% in DMF,0.921 ml, 1.577 mmol) and stirred at RT for 19 hours. The reaction mixture was concentrated *in*

vacuo, dissolved with EtOAc and washed with water. The organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 2% MeOH in DCM afforded the title compound;

LC-MS Rt 2.65 mins; MS m/z 653 [M+H]+; Method LowpH_v002.

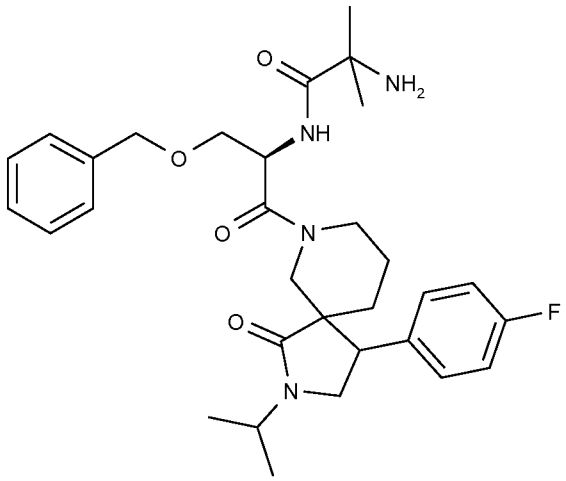
Step 2: 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

A mixture comprising tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (378 mg, 0.579 mmol) (step 1) and TFA (0.892 ml, 11.58 mmol) in DCM (4 ml) was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was removed *in vacuo* to afford a colourless oil. The oil was dissolved with methanol (3 ml) and passed through a 10g SCX-2 cartridge eluting with 2M NH_3 in methanol (70 ml). The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound as diastereomeric mixture.

Separation of the diastereomers by Supercritical Fluid Chromatography gave the following:

Example 1.18

Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

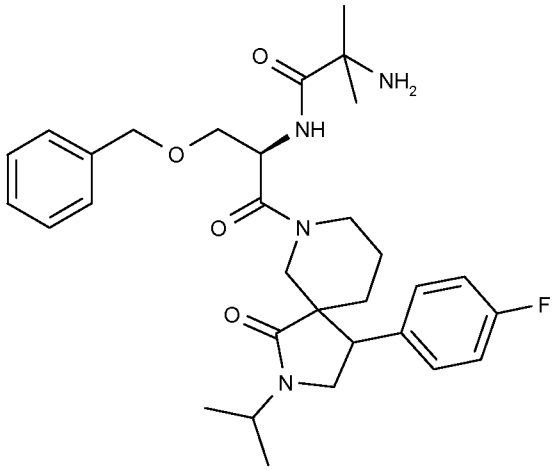


LC-MS Rt 2.2 mins; MS m/z 553[M+H]+; Method LowpH_v002.

SFC First eluted peak Rt 8.91 mins; Method IC40MeOH_AA

Example 1.19

Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide



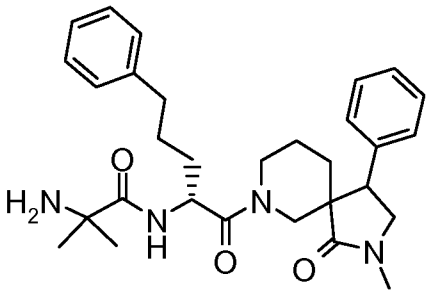
LC-MS Rt 2.2 mins; MS m/z 553[M+H]+; Method LowpH_v002.

SFC Second eluted peak Rt 11.54 mins; Method IC40MeOH_AA

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 1.15 (3H, d), 1.21 (3H, s), 1.22 (3H, d), 1.23 (3H, s), 1.53-1.62 (1H, m), 1.63-1.70 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.79-2.89 (1H m), 3.00-4.00 (1H, v br signal), 3.15-3.27 (2H, m), 3.42-3.66 (6H, m), 4.22 (1H, m), 4.42-4.52 (2H, m), 4.53-4.71 (1H, m), 7.04 (2H, dd), 7.23 (2H, dd), 7.25-7.36 (5H, m).

Example 1.32

2-Amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide



Step 1: Tert-butyl 2-methyl-1-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-ylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate

The title compound was prepared with (R)-2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-4-phenylpentanoic acid (Intermediate 3F) according to the procedure described in Example 2 Step 1, using ®T3P (50%in EtOAc) and CH_3CN as solvent.

LCMS Rt 2.62 mins; MS m/z [M+H]+ 605.57; Method LowpH_v002

Step 2: Diastereomeric mixture of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 2 Step 2.

LCMS Rt 2.15 mins; MS m/z [M+H]+ 505.53; Method LowpH_v002

Separation of the diastereomers by Supercritical Fluid Chromatography afforded the title compound as the first eluted peak.

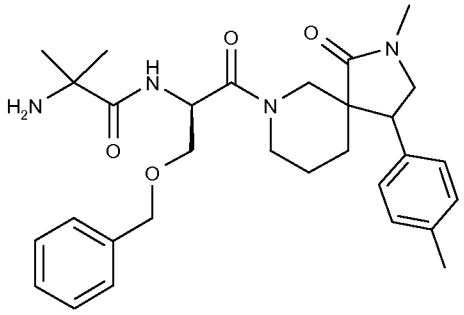
SFC Method LUXC2_45MeOH_AA, First eluted peak Rt = 5.38 minutes

LCMS Rt 2.22 mins; MS m/z 505.47 [M+H]+; Method 2minLC_v003

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 1.11-1.25 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.45-1.54 (1H, m), 1.58-1.73 (4H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 2.0-2.73 (2H, v br signal), 2.57-2.70 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.07-3.16 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.27 (1H, dd), 3.34 (1H, dd), 3.57-3.68 (1H, m), 3.81 (1H, dd), 3.85-3.99 (1H, m), 4.75-4.80 (1H, m), 7.10-7.33 (10H, m), 7.36-8.88 (1H, v br signal).

Example 1.53

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide.



Step 1: Tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate.

To a stirred solution of (R)-3-benzyloxy-2-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpropionylamino)-propionic acid (Intermediate 3A) (259 mg, 0.681 mmol) in DMF (5 ml) was added Intermediate 1L (176 mg, 0.681 mmol) and DIPEA (476 l, 2.72 mmol) followed by ®T3P 50% in DMF (795 ul, 1.362 mmol) and the reaction mixture was left to stir at room temperature overnight. The reaction mixture was added to DCM (15 ml) and washed with water (15 ml). The combined organics were washed with sat. sodium bicarbonate solution (15 ml), brine (2 x 15 ml), dried (MgSO4) and concentrated to give the crude product as a yellow oil. The crude material was purified by silica chromatography eluting with 30-100% iso-hexane / EtOAc. The relevant fractions concentrated to give the desired product.

LC-MS Method 10minLC_v003; Rt 4.74 min; MS m/z 621.8 [M+H

Step 2: 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

To a stirred solution of tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (302 mg, 0.486 mmol) in DCM (3 ml) was added TFA (562 l, 7.30 mmol) at 5 °C. The reaction mixture was then left to stir at 5 - 10 °C overnight. The reaction mixture was added to 2M NaOH (2 ml) and extracted with DCM (3 x 5 ml). The extracts were washed with brine (5 ml), dried (MgSO4) and concentrated to give the mixture of diastereomers. The desired isomer was isolated via SFC chromatography.

SFC Method OD45MEOH_AA, peak 2 Rt 3.4 min.

LC-MS Method 2minLC_v003; Rt 0.99 min; MS m/z 521.5 [M+H]+;

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 1.13-1.24 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.42-1.51 (1H, m), 1.58-1.69 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.70-2.92 (2H, br signal), 2.85 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.26 (1H, dd), 3.30 (1H, dd), 3.64 (1H, dd), 3.66-3.73 (1H, m), 3.76 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.89-4.03 (1H, m), 4.48-4.59 (2H, m), 4.98 (1H, dd), 7.03 (2H, d), 7.09 (2H, d), 7.23-7.38 (5H, m).

In another embodiment of the invention there is provided crystalline forms I and II of the L-malate salt of the compound of Example 1.53, 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide, and a process to make said crystalline forms. The disclosed crystalline L-malate salt forms provide a significant improvement in processing properties compared to the free base amorphous form, and physicochemical properties (e.g. higher melting point, increased aqueous solubility).

Process to make crystalline forms of the L-malate salt of the compound of Example 1.53:

Method A:

50 mg of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide were weighed into a glass vial, 12.8 mg L-Malic acid (counterion) was weighed into each vial. Solids were then dissolved in 0.2 mL of Methanol which was then evaporated under vacumme. 500uL of acetone was added to each vial. The vials were then temperature cycled over 5-35°C for 2 days. Solids from vials were isolated by centrifugation and dried under vacuum then characterised.

Table A: XRPD data of Example 1.53 L-malate salt crystalline form I

Angle 2-Theta °	d value Angstrom
7.269	12.15150
9.550	9.25365
17.831	4.97035
20.723	4.28275

error +/- 0.2°.

Method B:

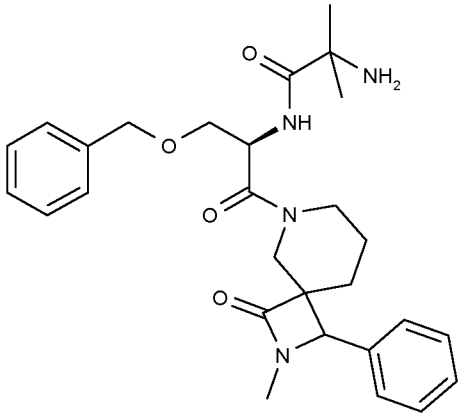
250 mg of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide were weighed into a glass vial, 64.4 mg L-Malic acid (counterion) was weighed into each vial. 2mL of Butyl acetate was added to each vial. The vials were then temperature cycled over 5-35°C for 2 days. Solids from vials were isolated by centrifugation and dried under vacuum then characterised.

Table B: XRPD data of Example 1.53 L-malate salt crystalline form II

Angle 2-Theta °	d value Angstrom
16.054	5.51636
20.312	4.36849
23.531	3.77767
26.532	3.35670

error +/- 0.2°.

Example 2.0(i), 2.0(ii) and 2.0(iii)
2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide



Step 1: tert-Butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

A mixture comprising (R)-3-(benzyloxy)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl propanamido)propanoic acid (Intermediate 3A) (300 mg, 0.789 mmol), *rac*-2-methyl-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-1-one (Intermediate 2A) (182 mg, 0.789 mmol) and DIPEA (0.551 ml, 3.15 mmol) in DMF (4 ml) was treated with ®T3P (amide coupling agent 50% in DMF, 0.460 ml, 1.577 mmol) and stirred at RT for 17 hours. The reaction mixture was diluted with water (5 ml) and extracted with EtOAc. The organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 1% MeOH in DCM afforded the title compound;

LC-MS Rt 2.45 mins; MS m/z 594[M+H]+; Method LowpH_v002.

Step 2: 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

A mixture comprising tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (290.8 mg, 0.491 mmol) and TFA (0.378 ml, 4.91 mmol) in DCM (3 ml) was stirred at room temperature for 90 minutes. The solvent was removed *in vacuo* to afford a colourless oil. The oil was dissolved with methanol (3 ml) and passed through a 10g SCX2 cartridge eluting with 2M NH_3 in methanol (70 ml). The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound as diastereomeric mixture.

Example 2.0(i): 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide; LC-MS Rt 1.99 mins; MS m/z 493[M+H]+; Method LowpH_v002.

Separation of the diastereomers by Supercritical Fluid Chromatography.

Example 2.0(ii):

First eluted peak Rt = 3.45 minutes. Diastereomer 1 of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 0.87-0.98 (1H, m), 1.26 (6H, s), 1.28-1.42 (2H, m), 1.53-1.63 (1H, m), 2.75 (3H, s), 3.12-3.24 (1H, m), 3.58-3.68 (m, 3H), 3.75 (1H, dd), 4.09 (1H, dd), 4.48-4.62 (2H, m), 5.07 (1H, br t), 7.18-7.23 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.40 (7H, m).

LC-MS Rt 0.95 mins; MS m/z 493[M+H]+; Method 2minLC_v003.

SFC Rt 3.45 mins; Method OD40MeOH_AA

Example 2.0(iii):

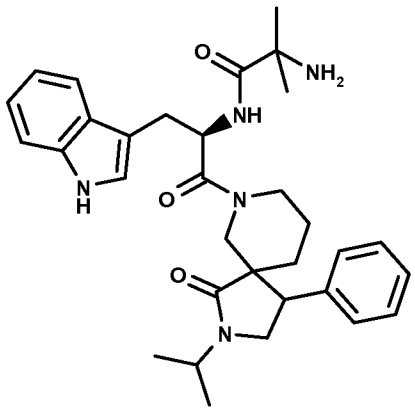
Second eluted peak Rt = 6.76 min. Diastereomer 2 of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

LC-MS Rt 0.95 mins; MS m/z 493[M+H]+; Method 2minLC_v003.

SFC Rt 6.76 mins; Method OD40MeOH_AA

Example 3.0(i), 3.0(ii) and 3.0(iii)

N-((2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide



Step 1: tert-butyl 1-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

A mixture comprising 2-isopropyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (ASW MedChem) (278 mg, 0.899 mmol), (R)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoic acid (Intermediate 3C)(350 mg, 0.899 mmol) and DIPEA (0.628 ml, 3.59 mmol) in DMF (4 ml) was treated with ®T3P (50% in DMF,0.525 ml, 1.797 mmol) and stirred at RT for 2h 20 min. The reaction mixture was diluted with water (5 ml) and extracted with EtOAc. The organic portion was dried ($MgSO_4$)

and concentrated *in vacuo.* Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 1% MeOH in DCM afforded the title compound;
LC-MS Rt 2.63 mins; MS m/z 645 [M+H]+; Method LowpH_v002.

Step 2: N-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide
A mixture comprising tert-butyl 1-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (450.21 mg, 0.699 mmol) (step 1) and TFA (0.539 ml, 6.99 mmol) in DCM (5 ml) was stirred at room temperature for 17 hours. The solvent was removed *in vacuo* to afford a purple oil. The oil was dissolved with methanol (3 ml) and passed through a 10g SCX-2 cartridge eluting with 2M NH_3 in methanol (70 ml). The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound as diastereomeric mixture.

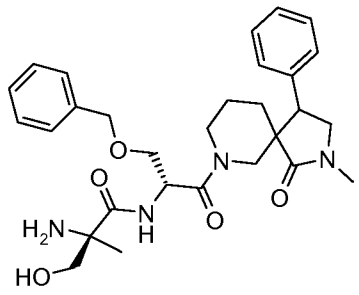
Example 3.0(i): LC-MS Rt 2.19 mins; MS m/z 545[M+H]+; Method LowpH_v002.
Separation of the diastereomers by Supercritical Fluid Chromatography.

Example 3.0(ii):
First eluted peak Rt = 3.83 minutes. Diastereomer 1 of N-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide
LC-MS Rt 2.16 mins; MS m/z 545[M+H]+; Method LowpH_v002.
SFC Rt 3.83 mins; Method AD30IPA_AmmAc

Example 3.0(iii):
Second eluted peak Rt = 8.33 minutes. Diastereomer 2 of N-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide
^{1}H NMR (d6-DMSO, 500MHz, 398K) δ 1.02-1.14 (2H, m), 1.16 (3H, d), 1.18 (3H, d), 1.21 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.30-1.40 (1H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 2.64-3.43 (6H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 4.22 (1H, m), 5.05 (1H, dd), 6.94-7.11 (5H, m), 7.18-7.27 (3H, m), 7.33 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.30-8.29 (1H, br signal), 10.44 (1H, br s)
LC-MS Rt 2.18 mins; MS m/z 545[M+H]+; Method LowpH_v002.
SFC Rt 8.33 mins; Method AD30IPA_AmmAc

Example 4.0(i)and 4 .0(ii)

(R)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide and (R)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide



Step 1: 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropanoic acid

A mixture comprising D-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-2-methylpropanoic acid (1 g, 4.56 mmol) and DBU (1.031 ml, 6.84 mmol) in MeCN (6 mL) was treated with TBSCl (1.031 g, 6.84 mmol) in MeCN (1 mL) dropwise at 0 °C. The resulting colourless solution was stirred and warmed to room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo.* The resulting crude was diluted with MeOH (4 mL), 6M NaOH solution (4 mL) and water (4 mL) and then stirred for 2 hours at room temperature. The crude solution was neutralised with 10% citric acid solution and extracted with DCM (20 mL). The aqueous phase was further extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic portions were washed with water (10 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* to afford the title compound. No purification was performed on the title compound.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 5.28 (1H, bs), 3.85 (1H, d), 3.76 (1H, d), 1.45 (3H, s), 1.38 (9H, s), 0.81 (9H, s), 0.00 (6H, s).

Step 2: tert-butyl (2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamate

A mixture comprising (R)-3-(benzyloxy)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid (Sigma-Aldrich) (1.052 g, 3.56 mmol) and ®T3P (50% in EtOAc) (4.16 ml, 7.12 mmol) in MeCN (20 mL) was treated dropwise with DIPEA (2.488 ml, 14.25 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes, then a racemic mixture of (4R,5S)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one and (4S,5R)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (Intermediate 1A) (1 g, 3.56 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 20 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with 0.1M HCl (20 mL) and extracted with DCM (20 mL). The aqueous phase was further extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic portions were washed with a

saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL), water (20 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* to afford the title compound. No purification was performed on the title compound.

LC-MS Rt 1.26 mins; MS m/z 522.7 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 3: 7-((R)-2-amino-3-(benzyloxy)propanoyl)-2-methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one

A mixture comprising tert-butyl (2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamate (500 mg, 0.959 mmol) and TFA (2.215 ml, 28.8 mmol) in DCM (5 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo.* The crude was then diluted with DCM (10 mL) and washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (10 mL). The aqueous phase was further extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic portions were dried ($MgSO_4$), and concentrated under reduced pressure to afford the title compound. No purification was performed on the title compound.

LC-MS Rt 0.98 mins; MS m/z 422.7 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 4: tert-butyl (4R)-7,10,10,11,11-pentamethyl-4-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carbonyl)-6-oxo-1-phenyl-2,9-dioxa-5-aza-10-siladodecan-7-ylcarbamate

A mixture comprising 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropanoic acid (intermediate from step 1) (311 mg, 0.934 mmol) and DIPEA (0.652 ml, 3.73 mmol) in DMF (5 mL) was treated with a solution of ®T3P (50% in EtOAc) (1.090 ml, 1.867 mmol) dropwise at room temperature. The resulting solution was stirred for 15 minutes, then 7-((R)-2-amino-3-(benzyloxy)propanoyl)-2-methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (intermediate from step 3) (500 mg, 0.934 mmol) in DMF (1 mL) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours. The reaction mixture was diluted with 0.1M HCl (10 mL) and extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic portions were washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (10 mL), brine (10 mL), water (10 mL) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-70% EtOAc/*iso*-hexane afforded the title compound.

LC-MS Rt 2.82 mins; MS m/z 737.60 [M+H]+; Method LowpH_v002.

Step 5: Example 4.0(i) Diastereomeric mixture of (2R)-2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-3-hydroxy-2-methylpropanamide

A mixture comprising tert-butyl (4R)-7,10,10,11,11-pentamethyl-4-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carbonyl)-6-oxo-1-phenyl-2,9-dioxa-5-aza-10-siladodecan-7-ylcarbamate (Intermediate from step 4) (140 mg, 0.190 mmol) and 2M HCl in Et_2O (2.9 mL, 5.70 mmol) was treated with water (300 mg, 16.65 mmol) dropwise and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude was dried in a vacuum oven for 24 hours at 50 °C to afford the title compound. No purification was performed on the title compound.

LC-MS Rt 2.13 mins; MS m/z 523.49 [M+H]+; Method LowpH_v002.

Separation of the diastereomers by Supercritical Fluid Chromatography.

Example 4.0(ii)

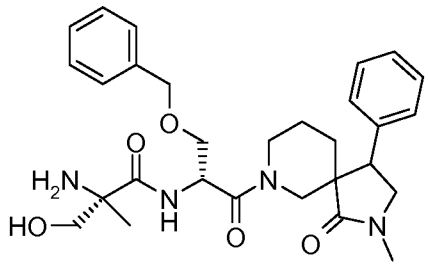
Second eluted peak Rt 8.54 mins. Diastereomer 2: (R)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide or (R)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide

LC-MS Rt 0.96 mins; MS m/z 523.4 [M+H]+; Method LowpH 2MinLC_v003

SFC Rt 8.54 mins; Method OD30MEOH_DEA

Example 5.0 (i) and 5.0 (ii)

(S)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide and (S)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide



Step 1: (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropanoic acid

A mixture comprising L-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-2-methylpropanoic acid (900 mg, 4.11 mmol) and DBU (0.928 ml, 6.16 mmol) in MeCN (6 mL) was treated with TBSCl (928 mg, 6.16 mmol) in MeCN (1 mL) dropwise at 0 °C. The resulting colourless solution was stirred and warmed to room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*.

The resulting crude was diluted with MeOH (4 mL), 6M NaOH solution (4 mL) and water (4 mL). The crude solution was neutralised with 10% citric acid solution and extracted with DCM (20 mL). The aqueous phase was further extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic portions were washed with water (10 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* to afford the title compound. No purification was performed on the title compound.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 5.28 (1H, bs), 3.84 (1H, d), 3.74 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.38 (9H, s), 0.80 (9H, s), 0.00 (6H, s).

Step 2: tert-Butyl (4R)-7,10,10,11,11-pentamethyl-4-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carbonyl)-6-oxo-1-phenyl-2,9-dioxa-5-aza-10-siladodecan-7-ylcarbamate

The title compound was prepared analogously to Example 4.

LC-MS Rt 2.82 mins; MS m/z 737.36 [M+H]+; Method LowpH_v002.

Step 3: Example 5.0 (i) Diastereomeric mixture of (2S)-2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-3-hydroxy-2-methylpropanamide

A mixture comprising tert-butyl (4R)-7,10,10,11,11-pentamethyl-4-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carbonyl)-6-oxo-1-phenyl-2,9-dioxa-5-aza-10-siladodecan-7-ylcarbamate (150 mg, 0.204 mmol) in DCM (5 mL) and 2M HCl in Et_20 (3.05 ml, 6.11 mmol) was treated with water (0.3 mL) dropwise at room temperature. The resulting colourless solution was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude was dried in the vacuum oven at RT for 3 days to afford the title compound.

LC-MS Rt 0.93 mins; MS m/z 523.7 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Separation of the diastereomers by Supercritical Fluid Chromatography.

Example 5.0(ii)

Second eluted peak Rt 4.88 mins. Diastereomer 2: (S)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-

methyl-propionamide or (S)-2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide

LC-MS: Rt 2.11 mins; MS m/z 523.51 [M+H]+; Method LowpH_v002.

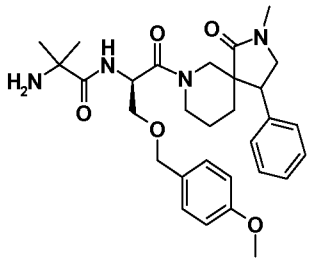
SFC Rt 4.88 mins; Method OD40IPA_AA.

Example 6.0(i) and 6.0(ii)

Diastereomer 2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide and 2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide

Example 6.0(i):

Diastereomer 2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide or 2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide (Diastereomer 1)



Step 1: Diastereomers of [(R)-1-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

A mixture comprising ((R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-methoxy-benzyloxy)-propionic acid (Intermediate 4D) (350 mg, 1.08 mmol) and a racemic mixture of (4R,5S)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one hydrochloride and (4S,5R)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one hydrochloride (Intermediate 1A) (302 mg, 1.076 mmol) in DMF (8 ml) was treated with DIPEA (0.94 ml, 5.38 mmol) and ®T3P (amide coupling agent 50% in DMF, 1.37 g, 2.15 mmol) and stirred at RT for 1 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc (50 ml) and then washed with water (25 ml), $NaHCO_3$ saturated aqueous solution (25 ml) and brine (25 ml). The combined organic portions were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by chromatography on silica eluting with 35-100% EtOAc in *iso*-hexane to afford the individual diastereomers as white solids:

Diastereomer 1, first eluting compound. LC-MS Rt 1.24 mins; MS m/z 552.7 [M+H]+; Method 2minLC_v003. TLC Rf=0.42 (EtOAc: iHex 8:2)

Diastereomer 2, second eluting compound. LC-MS Rt 1.24 mins; MS m/z 552.7 [M+H]+; Method 2minLC_v003. TLC Rf=0.33 (EtOAc: iHex 8:2)

Step 2: 7-[(R)-2-Amino-3-(4-methoxy-benzyloxy)-propionyl]-2-methyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one

A solution of [(R)-1-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Diastereomer 1) (168 mg, 0.308 mmol) in 1,4-dioxane (2 ml) was cooled to 8°C with an water/ice bath and conc. sulfuric acid (0.049 ml, 0.91 mmol) in 1,4-dioxane (0.5 ml) was added dropwise. The reaction mixture was put in a freezer at -20°C for 72h. The frozen reaction mixture was quenched with 2M sodium carbonate aqueous solution (10 ml) and extracted with EtOAc (2 x 25 ml). The organic phase was separated, washed with brine (5 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in DCM to afford the title compound.

LC-MS Rt 0.95 mins; MS m/z 452.7 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 3: {1-[(R)-1-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

A solution of 2-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-2-methyl-propionic acid [FMOC-AIB-OH] (Sigma-Aldrich) (39.3 mg, 0.12 mmol) in DMF (2 ml) was treated with DIPEA (0.04 ml, 0.23 mmol) and HATU (52.5 mg, 0.14 mmol). The resulting solution was stirred for 10 minutes before the addition of 7-[(R)-2-Amino-3-(4-methoxy-benzyloxy)-propionyl]-2-methyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one (Intermediate from step 2) (52 mg, 0.11 mmol).

The reaction mixture was stirred at RT for 1 hour. The resulting mixture was diluted with EtOAc (25 ml) and then washed with water (10 ml) and brine (5 ml). The combined organic portions were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by chromatography on silica eluting with 40-100% EtOAc in *iso*-hexane to afford the title compound.

LC-MS Rt 1.34 mins ; MS m/z 759.8 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 4: 2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-(-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide

A solution of {1-[(R)-1-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester (70 mg, 0.09 mmol) in DCM (2 ml) was treated with piperidine (0.20 ml, 2.0 mmol). The resulting solution was stirred for 2 h at RT. The reaction mixture was

concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in DCM to afford the title compound.

LC-MS Rt 1.06 mins; MS m/z 537.7 [M+H]+; Method 2minLC_hipH_v003.

Example 6.0(ii)

Diastereomer 2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide or 2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide (Diastereomer 2)

The title compound was prepared by a similar method to that of Example 6(i) from Diastereomer 2 of [(R)-1-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Step 1). The title compound was obtained as a white solid.

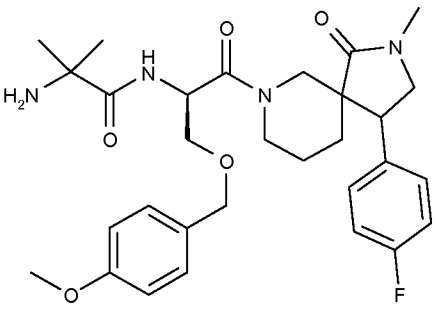
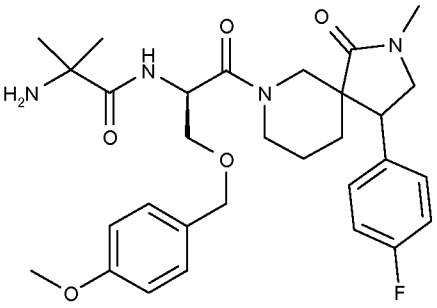
LC-MS Rt 1.06 mins; MS m/z 537.7 [M+H]+; Method 2minLC_hipH_v003.

In an alternative procedure for the preparation of Example 6.0(i) and Example 6.0(ii), Diastereomers 1 and 2 from step 1 can be prepared as a mixture in steps 2-4 and the diastereomeric mixture of title compounds can be separated by SFC chromatography.

The compounds of the following tabulated examples (Table 2) were prepared by a similar method to that of Example 6.0(i) and 6.0(ii) from Intermediate 4D and the appropriate spiropiperidine (either commercially available or preparations described hereinafter).

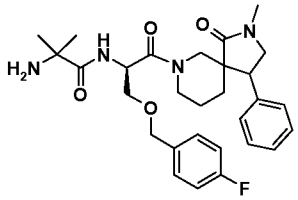
Table 2

Ex.	Structure	Name	NMR/$[M+H]^+$ SFC Method

6.1		Single diastereomer of 2-Amino-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4 .5]dec-7-yl]-1-(4-ethoxy-benzyloxy methyl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide (Diastereomer 1)	Rt 0.97 mins; MS m/z 555.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003 SFC Rt 2.8 min method OD40MeOH_DEA
6.2		Single diastereomer of 2-Amino-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4 .5]dec-7-yl]-1-(4-ethoxy-benzyloxy methyl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide (Diastereomer 2)	Rt 0.97 mins; MS m/z 555.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003 SFC Rt 4.8 min method OD40MeOH_DEA

Example 7.0

2-Amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide or 2-Amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-2-((4R,5S)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide (Diastereomer 2)



Step 1: Diastereomers of [(R)-1-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

A mixture comprising (R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-fluoro-*benzyloxy*)-propionic acid (Intermediate 4A) (357 mg, 1.14 mmol) and a racemic mixture of (4R,5S)-2-Methyl-4-

phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one and (4S,5R)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (Intermediate 1A) (320 mg, 1.14 mmol) in DMF (6 ml) was treated with DIPEA (0.99 ml, 5.38 mmol) and ®T3P (amide coupling agent 50% in DMF, 1.45 g, 2.28 mmol) and stirred at RT for 1 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc (50 ml) and the washed with water (25 ml), $NaHCO_3$ saturated aqueous solution (25 ml) and brine (25 ml). The combined organic portions were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by chromatography on silica eluting with 35-90% EtOAc in *iso*-hexane to afford the individual diastereomers as white solids:

Diastereomer 1, first eluting compound. LC-MS Rt 1.27 mins; MS m/z 540.4 [M+H]+; Method 2minLC_v003. TLC Rf=0.3 (EtOAc: iHex 8:2)

Diastereomer 2, second eluting compound. LC-MS Rt 1.27 mins; MS m/z 540.4[M+H]+; Method 2minLC_v003. TLC Rf=0.25 (EtOAc: iHex 8:2)

Step 2: 7-[(R)-2-Amino-3-(4-fluoro-benzyloxy)-propionyl]-2-methyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one

A solution of [(R)-1-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (diastereomer 2 from step 1) (185 mg, 0.34 mmol) in DCM (4 ml) was treated with TFA (0.79 ml, 10.3 mmol). The resulting solution was stirred for 2 h at RT. The reaction mixture was diluted with DCM (20 ml) and quenched at 0°C with 2M NaOH aqueous solution (10 ml). The organic phase was separated, washed with brine (5 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound.

LC-MS Rt 0.99 mins; MS m/z 440.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 3: {1-[(R)-1-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of 7-[(R)-2-Amino-3-(4-fluoro-benzyloxy)-propionyl]-2-methyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one (130 mg, 0.3 mmol) (step 2) and 2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methyl-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (synthesis described in EP1486498A1 page 20) (89 mg, 0.3 mmol) in THF (4 ml)/water (1 ml) was treated with TEA (0.12 ml, 0.89 mmol). The resulting mixture was stirred at 50°C for 6 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between EtOAc (25 ml) and 5% citric acid aqueous solution (10 ml). The organic phase was separated, washed with brine (10 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by chromatography on silica eluting with 50-100% EtOAc in *iso*-hexane to afford the title compound.

LC-MS Rt 1.21 mins; MS m/z 625.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

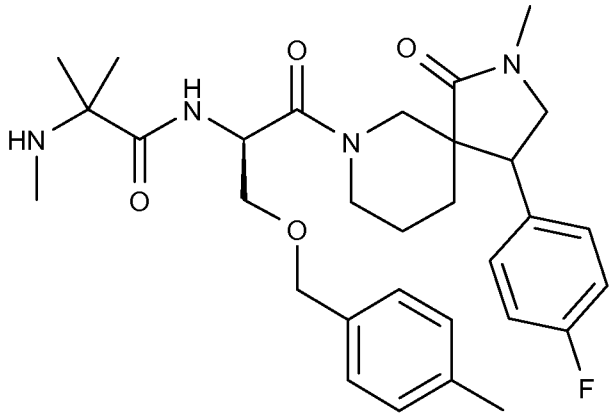
Step 4: 2-Amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide

A solution of {1-[(R)-1-(4-Fluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate from step 3) (154 mg, 0.24 mmol) in DCM (2.5 ml) was cooled with an ice bath and TFA (0.57 ml, 7.4 mmol) was added. The resulting solution was stirred for 3 h at 0°C. The reaction mixture was diluted with DCM (20 ml) and quenched at 0°C with 2M NaOH aqueous solution (10 ml). The organic phase was separated, washed with brine (5 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-2.5% MeOH in DCM to afford the title compound.

LC-MS Rt 0.96 mins; MS m/z 525.1 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Example 7.1

Single diastereomer of N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide



Step 1: 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 2-(tert-butoxycarbonyl(methyl)amino)-2-methylpropanoate.

To a solution of 2-(tert-butoxycarbonyl(methyl)amino)-2-methylpropanoic acid (5 g), N-hydroxysuccinamide (2.65 g) in DCM (100 mL) was added triethylamine (6.42 mL) and EDC (4.41 g). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was washed with sodium bicarbonate (100 mL), dried with magnesium sulfate, filtered and then concentrated to afford 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2-(tert-butoxycarbonyl(methyl)amino)-2-methylpropanoate as a colourless oil (5.1 g).

^{1}H NMR (CDCl3, 400MHz): δ 1.53 (9H, s), 1.64 (6H, s), 2.75-2.88 (4H, m), 2.97 (3H, s).

Step 2: Tert-butyl 1-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl(methyl)carbamate.

To 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2-(tert-butoxycarbonyl(methyl)amino)-2-methylpropanoate (80 mg, 0.254 mmol) and 7-((R)-2-amino-3-(4-methylbenzyloxy)propanoyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (115 mg, 0.254 mmol) in THF (3 ml) was added DIPEA (0.044 ml, 0.254 mmol) and the mixture stirred at RT overnight. The mixture was diluted with water (10 ml) and extracted with EtOAc (50 ml). The extracts were dried (MgSO4) and concentrated. The residue was applied to a 12g silica cartridge which was eluted with ethyl acetate. The appropriate fractions were combined and concentrated to give tert-butyl 1-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl(methyl)carbamate as a foam.

LCMS Method 2minLC_v003, Rt 1.32 mins, MS m/z 653.4 [M+H]+

Step 3: N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide

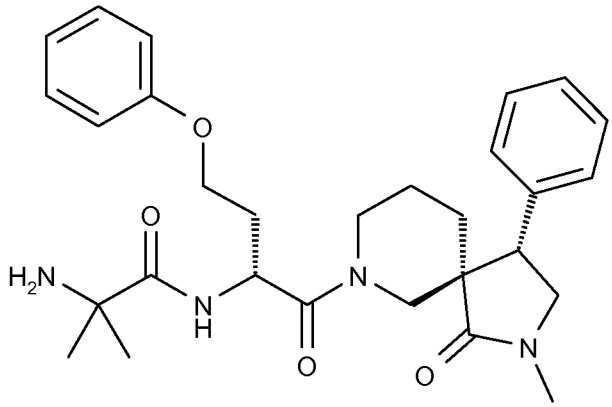
To tert-butyl 1-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl(methyl)carbamate (128 mg, 0.196 mmol) in DCM (2 ml) was added TFA (0.6 ml, 7.79 mmol). The mixture was stirred at RT for 30 mins then concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in sat. sodium bicarbonate soln. (10 ml) and extracted with EtOAc (2 x 50 ml). The extracts were dried and concentrated. The residue was applied to a 20g silica cartridge in DCM and this was eluted with 5% MeOH/DCM [diluted from 10% MeOH/DCM containing 1% aqueous 880 ammonia]. The relevant fractions were combined and concentrated to give a foam. This was dried at 40°C overnight under vacuum to give the title compound as a glass.

LCMS Method 2minLC_v003, Rt 1.01 mins, MS m/z 553.6 [M+H]+

The appropriate diastereomer of 7-((R)-2-amino-3-(4-methyl benzyloxy)propanoyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one can be isolated analogously to Example 7.0.

Example 7.2

2-Amino-2-methyl-N-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-yl)propanamide



Step 1: Tert-butyl (R)-4-hydroxy-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate

2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one (100 mg; 0.409 mmol) was solubilised in acetonitrile (1.4 ml). (R)-2-(Tert-butoxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoic acid (90 mg; 0.409 mmol) was added followed by diisopropylethylamine (0.286 ml; 1.637 mmol). ®T3P (50% solution in ethyl acetate) (0.478 ml; 0.819 mmol) was added and the mixture stirred at RT for 2hr. The reaction was diluted with water and extracted with EtOAc; the organics were combined and washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in DCM with ammonia to afford tert-butyl (R)-4-hydroxy-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate.

LC-MS Rt 0.92 mins; MS m/z 446.3[M+H]+; Method 2minLowpH.

Step 2: Tert-butyl (R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-ylcarbamate.

Tert-butyl (R)-4-hydroxy-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate (111 mg; 0.249 mmol) was solubilised in THF (2.5 ml). Phenol (24 mg; 0.249 mmol) was added followed by triphenylphosphine (98 mg; 0.374 mmol). The solution was cooled to 0°C and diisopropyl azodicarboxylate (0.073 ml; 0.374 mmol) was added. The reaction mixture was warmed to RT slowly and stirred overnight. The solution was concentrated *in vacuo* and purified by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in DCM with ammonia. The compound eluted with triphenylphospine oxide and was used crude in the next step.

LC-MS Rt 1.17 mins; MS m/z 522.1[M+H]+; Method 2minLowpH

Step 3: (4S,5R)-7-((R)-2-amino-4-phenoxybutanoyl)-2-methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one.

Tert-butyl (R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-ylcarbamate (242 mg; 0.464 mmol) was solubilised in DCM (1 ml). TFA (0.894 ml; 11.60 mmol) was added and the solution stirred at RT for 20 minutes before

being concentrated *in vacuo*. The residual oil was dissolved with methanol (3 ml) and passed through a 10 g SCX-2 cartridge eluting with 2M NH_3 in methanol (70 ml). The solvent was removed *in vacuo* yielding (4S,5R)-7-((R)-2-amino-4-phenoxybutanoyl)-2-methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one.

LC-MS Rt 0.75 mins; MS m/z 422.0[M+H]+; Method 2minLowpH

Step 4: Tert-butyl 2-methyl-1-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-ylamino)-1-oxopropan-2-yl carbamate.

(4S,5R)-7-((R)-2-amino-4-phenoxybutanoyl)-2-methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5] decan-1-one (55 mg; 0.130 mmol) was solubilised in acetonitrile (0.5 ml). 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanoic acid (27 mg; 0.130 mmol) was added followed by diisopropylethylamine (0.091 ml; 0.522 mmol). The solution was stirred at RT for 5 minutes before ®T3P (50% solution in ethyl acetate) (0.152 ml; 0.261 mmol) was added. The mixture was stirred overnight, then concentrated *in vacuo* and purified by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in TBME with ammonia to yield tert-butyl 2-methyl-1-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-ylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate.

LC-MS Rt 1.16 mins; MS m/z 607.5[M+H]+; Method 2minLowpH

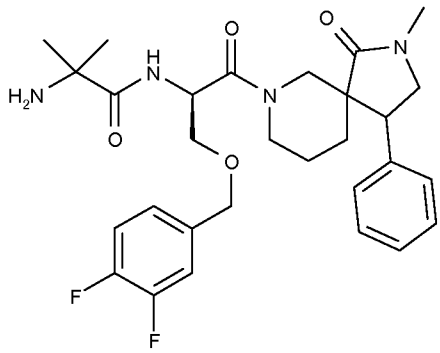
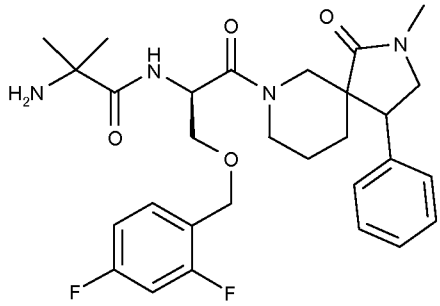
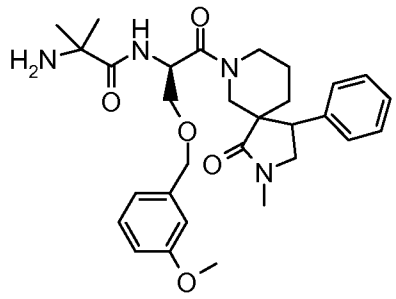
Step 5: 2-Amino-2-methyl-N-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-yl)propanamide

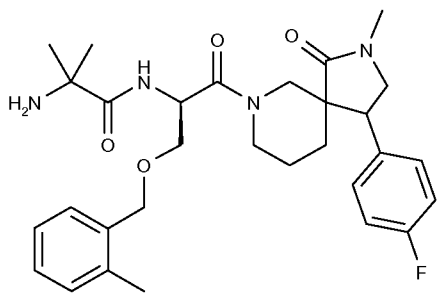
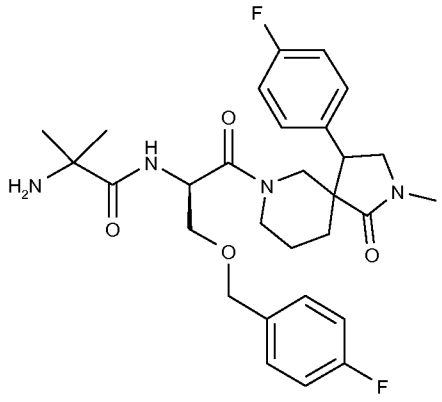
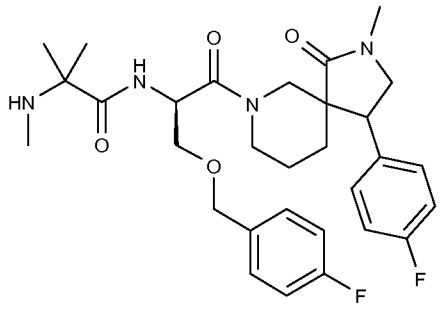
Tert-butyl 2-methyl-1-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5] decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-ylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate (38.7 mg; 0.064 mmol) was solubilised in DCM (0.5 ml). TFA (0.125 ml; 1.622 mmol) was added and the solution stirred at RT for 20 minutes before being concentrated *in vacuo*. The residual oil was dissolved in methanol (1 ml) and passed through a 1g SCX-2 cartridge eluting with 2M NH3 in methanol (4 ml. Evaporation gave the title compound.

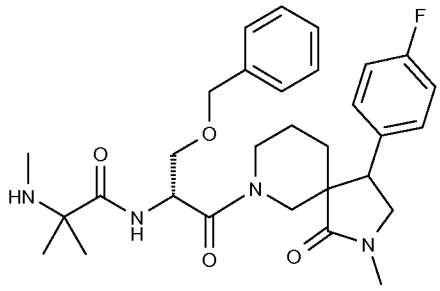
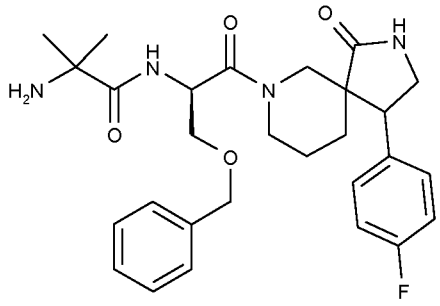
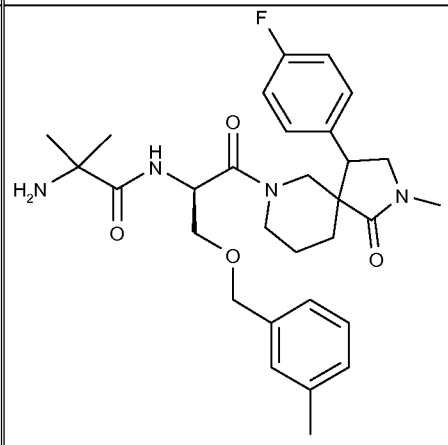
LC-MS Rt 0.75 mins; MS m/z 507.4[M+H]+; Method 2minLowpH

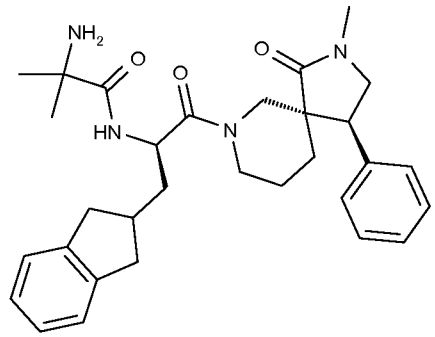
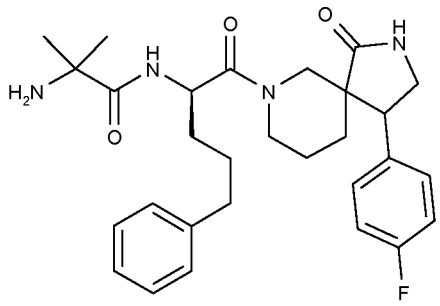
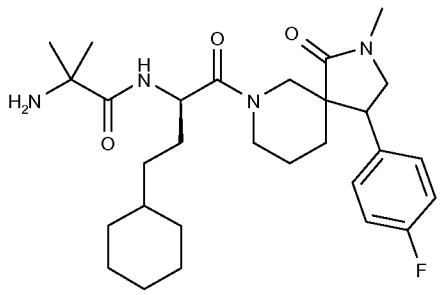
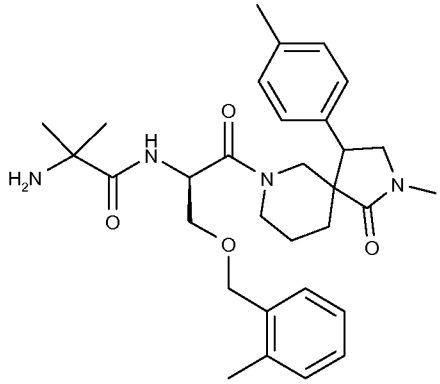
The compounds of the following tabulated Examples (Table 3) were prepared by a similar method to that of Example 7.0 from commercially available BOC protected amino acids, or Intermediates 4E, 4F, 4G, 4H, 4I, 4J or 4K and the appropriate spiropiperidine (either commercially available or preparations described hereinafter), alternatively coupling with (R)-N-Boc-alpha ethyl alanine or 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 2-(tert-butoxycarbonyl (methyl)amino)-2-methylpropanoate in the penultimate step, analogously to Example 7.1.

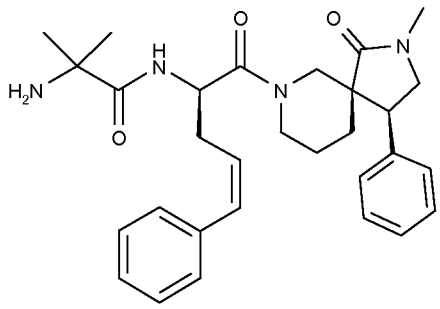
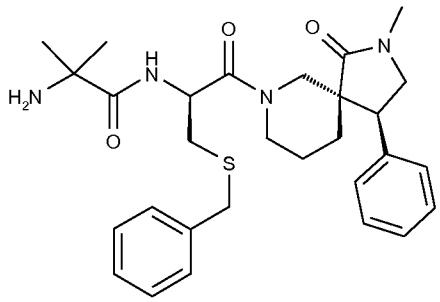
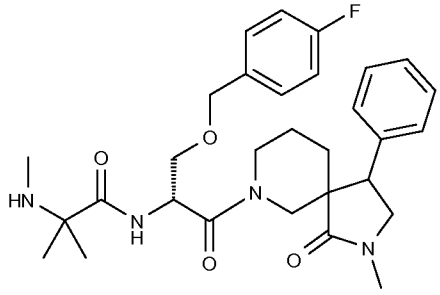
Table 3

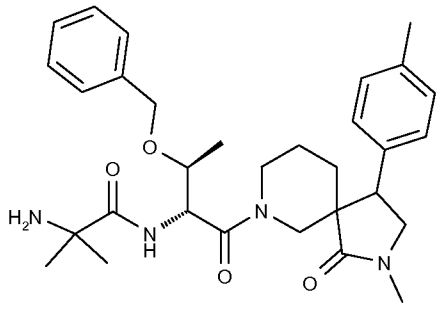
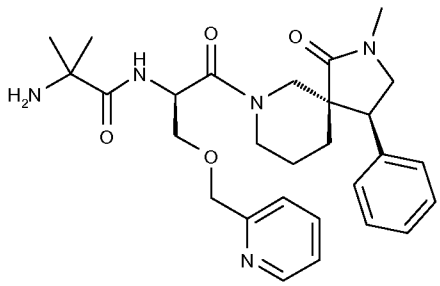
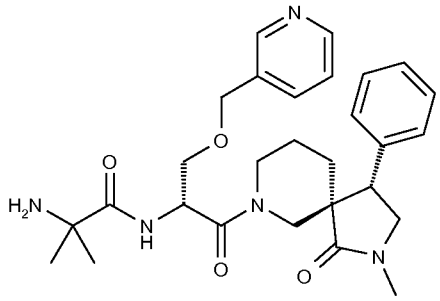
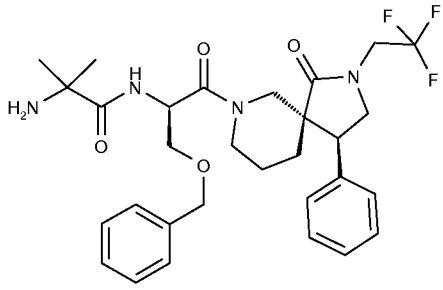
Ex.	Structure	Name	NMR/[M+H]+ (LC-MS Method)
7.3		Single diastereomer of 2-Amino-N-[(R)-1-(3,4-difluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide	Method 2minLC_v003 Rt 1.00 mins; MS m/z 543.4 [M+H]+;
7.4		Single diastereomer of 2-Amino-N-[(R)-1-(2,4-difluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.99 mins; MS m/z 543.3 [M+H]+;
7.5		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(3-methoxybenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003 Rt 0.95 mins; MS m/z 537.4 [M+H]+; SFC Rt 6.36 mins. Method:LUXC2_50MeOH_AA

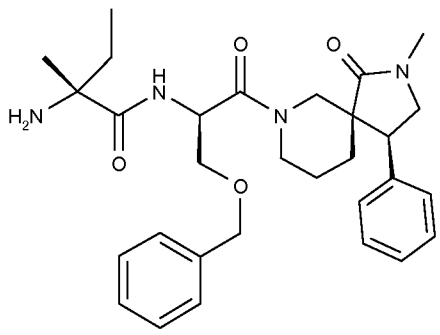
7.6		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(2-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 1.00 min; MS m/z 539.4 [M+H]+
7.7		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 0.98 mins, MS m/z 543.4 [M+1]+
7.8		Single diastereomer of N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide	Method 2minLC_v003; Rt 0.98 mins, m/z 557.3 [M+H]+

7.9		Single diastereomer of N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide	Method 2minLC_v003; Rt 0.95 min; MS m/z 539.4 [M+H]+
7.10		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 0.93 mins; MS m/z 512.1 [M+H]+
7.11		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(3-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 1.01 mins, MS m/z 539.4 [M+1]+

7.12		Single diastereomer of 2-amino-N-((R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 0.81 mins; MS m/z 517.4 [M+H]+
7.13		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLC_v003; Rt 0.97 mins; MS m/z 509.4 [M+H]+
7.14		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R)-4-cyclohexyl-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH, Rt 0.85 min; MS m/z 515.7 [M+H]+
7.15		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(2-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.82 mins, MS m/z 535.7 [M+1]+

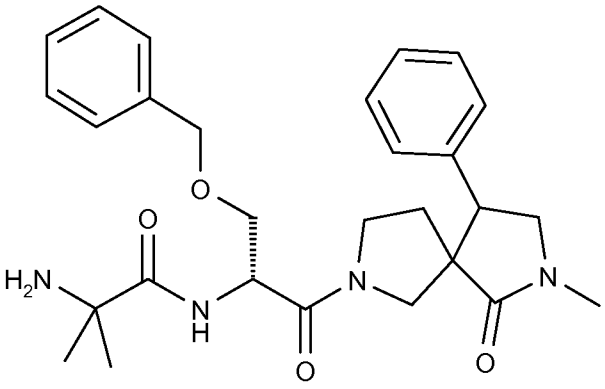
7.16		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((R,Z)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpent-4-en-2-yl)propanamide	Method 2minLowpH, Rt 0.77 mins; MS m/z 503.4 [M+H]+
7.17		Single diastereomer of 2-amino-N-((S)-3-(benzylthio)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.77 mins; MS m/z 523.4 [M+H]+
7.18		Single diastereomer of N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.75 MS m/z 539.2 [M+H]+

7.19		Single diastereomer of 2-amino-N-((2R,3S)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.81 mins; MS m/z 535.4 [M+H]+
7.20		Single diastereomer of 2-amino-2-methyl-N-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-3-(pyridin-2-ylmethoxy)propan-2-yl)propanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.58 mins, MS m/z 508.4 [M+H]+
7.21		2-amino-2-methyl-N-((R)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-3-(pyridin-3-ylmethoxy)propan-2-yl)propanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.55 mins; M/z 508.4 [M+H]+
7.22		Single diastereomer of 2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-((4S,5R)-1-oxo-4-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.82 mins, m/z 575.4 [M+H]+

7.23		Single diastereomer of (R)-2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylbutanamide	Method 2minLowpH; Rt 0.74 mins; MS m/z 521.4 [M+H]+

Example 8.0

Diastereomers of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(7-methyl-6-oxo-9-phenyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide



Step 1: tert-Butyl 7-methyl-6-oxo-9-phenyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonane-2-carboxylate

A solution of tert-butyl 6-oxo-9-phenyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonane-2-carboxylate (commercially available)(1 g, 3.16 mmol)) in DMF (50 mL) was cooled to 0 °C and treated with sodium hydride (126 mg, 3.16 mmol)). The reaction was left to stir at 0 °C for 30 minutes and iodomethane (198 uL, 3.16 mmol) was added. The reaction mixture was left to warm to room temperature. After 3h 30 mins, the mixture was diluted with water (100 mL) and extracted with EtOAc (100 mL). The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil. Purification by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in TBME afforded the following diastereomers:

Diastereomer 1:

Peak 1:

LC-MS Rt 1.04 mins; MS m/z 331 [M+H]+; Method 2minLowpH

Diastereomer 2:

Peak 2:

LC-MS Rt 1.01 mins; MS m/z 331 [M+H]+; Method 2minLowpH

Step 2: 2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-one

A solution of tert-butyl 7-methyl-6-oxo-9-phenyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonane-2-carboxylate (diastereomer 1, step 1) (488.3 mg, 1.48 mmol) in DCM (10 mL) was treated with TFA (2.3 mL, 29.6 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc and washed with a saturated sodium bicarbonate solution. The organic portion was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound which was used in the next step without further purification;

LC-MS Rt 0.33 mins; MS m/z 231 [M+H]+; Method 2minLowpH

Step 3: tert-Butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(7-methyl-6-oxo-9-phenyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

To a solution of (R)-3-(benzyloxy)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methyl propanamido) propanoic acid (Intermediate 3A)((280 mg, 0.736 mmol) and 2-methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-one (step 2)(170 mg, 0.736 mmol)) in DMF (5 mL) was added DIPEA (514 uL, 2.94) and followed by ®T3P (amide coupling agent 50% in DMF, 859 uL, 1.47 mmol). The reaction was stirred at room temperature over 3 days. The resulting mixture was diluted with water (50 ml) and extracted with EtOAc (2 x 100 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* Purification by chromatography on silica eluting with TBME:MeOH afforded the title compound

LC-MS Rt 1.08 mins; MS m/z 593[M+H]+; Method 2minLowpH.

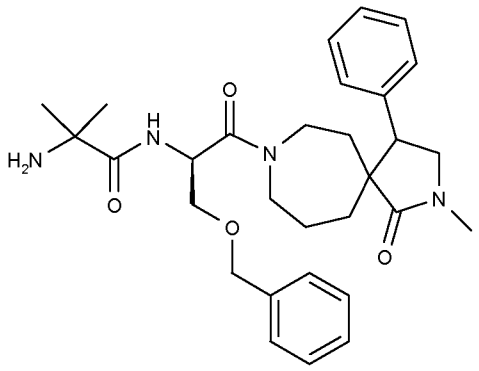
Step 4: 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(7-methyl-6-oxo-9-phenyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

A solution of tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(7-methyl-6-oxo-9-phenyl-2,7-diazaspiro [4.4]nonan-2-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (step 3)(206.5 mg) in DCM (4 mL) was treated with TFA (537 uL, 6.97 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. A further portion of TFA (2 ml) was added and stirring continued for 20 minutes. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford a colourless oil. The oil was dissolved in MeOH and applied to a 10g pre-wetted (MeOH) SCX-2 cartridge. The column was washed with MeOH (70 mL) and the product was eluted with 2M NH_3 in MeOH (70 mL). The clean fractions were concentrated *in vacuo* to afford a colourless oil. The oil was further purified by mass-directed LC-MS to afford the title compound;

LC-MS Rt 0.71 mins; MS m/z 493[M+H]+; Method 2minLowpH.

Example 9.0 and 9.0(i), 9.0(ii), 9.0(iii) and 9.0(iv)

Diastereomeric mixture and separated diastereomers of 2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4.6]undecan-8-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide



Step 1: 1-tert-Butyl 4-methyl azepane-1,4-dicarboxylate

1-(tert-Butoxycarbonyl)azepane-4-carboxylic acid (1.0g; 4.11mmol) in DCM (20 ml) and treated with DIPEA (1.5ml, 8.22mmol) followed by trimethyloxonium tetrafluoroborate (790mg, 5.34mmol) in DCM (5 ml). The mixture was stirred at RT for 3 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc and water. The organic portion was separated and the aqueous was further extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound which was used without further purification.

Step 2: 1-tert-Butyl 4-methyl 4-(2-nitro-1-phenylethyl)azepane-1,4-dicarboxylate

A cooled (-78°C) solution of diisopropylamine (667ul, 4.68mmol) in THF (dry) (4 ml) was treated with n-BuLi (1.6M in hexanes) (2.93ml, 4.68mmol). After 5 minutes, the mixture was allowed to warm to RT and then re-cooled to -78°C. This mixture was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of 1-tert-butyl 4-methyl azepane-1,4-dicarboxylate (step 1) (927mg, 3.6mmol) in THF (4 ml). The reaction mixture was stirred at -78°C for 40 minutes. To this mixture was added (E)-(2-nitrovinyl)benzene (537mg; 3.6mmol) in THF (4 ml) and the resulting mixture was allowed to warm slowly to RT. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride solution and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO4), filtered and concentrated in vacuo. Purifcation of the crude product by chromatography on silica eluting with iso-hexane/EtOAc followed by 10-100% TBME in iso-hexane afforded the title compound as a diastereomeric mixture.

LC-MS Rt 1.28 mins; MS m/z 407.2[M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 3: Diastereomeric mixture.of tert-butyl 1-oxo-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4.6]undecane-8-carboxylate

$NaBH_4$ (570 mg, 15.03 mmol) in EtOH (15 ml) under nitrogen was stirred for 20 minutes and added portionwise (4 aliquots) to a cooled (ice-bath) mixture comprising 1-tert-butyl 4-methyl 4-(2-nitro-1-phenylethyl)azepane-1,4-dicarboxylate (step 2) (1.079g, 2.504mmol) and $NiCl_2$ (595 mg, 2.504mmol) in MeOH (25 ml). After stirring at RT for 1 hour, sat. ammonia solution was added (50 ml) followed by EtOAc (60 ml). The mixture was reduced *in vacuo* and the resulting slurry was partitioned between sat. ammonia solution and EtOAc. The organic portion was separated and the aqueous was further extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica eluting with 1-10% MeOH in TBME afforded the title compound;

LC-MS Rt 1.12 mins; MS m/z 346.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 4: Diastereomeric mixture.of tert-butyl 2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,8-diazaspiro [4.6]undecane-8-carboxylate

A diastereomeric mixture.of tert-butyl 1-oxo-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4.6]undecane-8-carboxylate (step 4) (669.5mg; 1.944mmol) in THF (19.5 ml) under nitrogen was cooled in an ice / brine bath. 1M LHMDS (2.5ml, 2.53mmol) was added and the mixture was stirred at 0°C for 40 minutes. Iodomethane (182ul, 2.92mmol) was added and the mixture was allowed to warm slowly to RT overnight. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride solution and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica eluting with EtOAc afforded the title compound;

LC-MS Rt 1.18 mins; MS m/z 359 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 5: Diastereomeric mixture of 2-methyl-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4.6]undecan-1-one

A diastereomeric mixture of tert-butyl 2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,8-diazaspiro [4.6]undecane-8-carboxylate (step 4) (683.1mg; 1.906mmol) in DCM (6 ml) was treated with TFA (5.8ml, 76mmol) and stirred at RT for 10 minutes. The mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was dissolved in MeOH and applied to a 10g pre-wetted (MeOH) SCX-2 cartridge. The column was washed with MeOH and the product was eluted with 2M NH_3 in MeOH. The clean fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LC-MS Rt 0.73 mins; MS m/z 260.3[M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 6: Diastereomeric mixture.of tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4.6]undecan-8-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

A diastereomeric mixture.of of 2-methyl-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4.6]undecan-1-one (200mg; 0.774mmol) in MeCN (2.58 ml) was treated with (R)-3-(benzyloxy)-2-(2-(tert-butoxy carbonylamino)-2-methyl propanamido) propanoic acid (Intermediate 3A) (295mg; 0.774mmol) followed by DIPEA (541ul; 3.10mmol). After stirring for 5 minutes, ®T3P (amide coupling agent 50% in DMF, 904ul, 1.548mmol) was added and the mixture was stirred at RT overnight. The resulting mixture was diluted with water and extracted with EtOAc . The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica eluting with 50-100%EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt 1.13 mins; MS m/z 621.1[M+H]+; Method 2minLowpH.

Step 7: Diastereomers of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4.6]undecan-8-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide

A diastereomeric mixture.of tert-butyl 1-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4.6]undecan-8-yl)-1-oxopropan-2-ylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (step 6) (309mg, 0.498mmol) in DCM (1.5 ml) was treated with TFA (1.5ml; 19.91mmol) and stirred at RT for 10 min. The mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was dissolved in MeOH and applied to a 10g pre-wetted (MeOH) SCX-2 cartridge. The column was washed with MeOH and the product was eluted with 2M NH_3 in MeOH. The clean fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound (Example 9.0). The diastereomeric mixture was separated by SFC to afford the following compounds:

Example 9.0(i)

Diastereomer 1:

LC-MS Rt 0.75 mins; MS m/z 521.5[M+H]+; Method 2minLowpH.

SFC First eluted peak Rt 3.4 mins; Method: Chiralpak AS-H 250 x 10 mm, 5 um Mobile phase: 25% Isopropanol / 75% CO2

Example 9.0(ii)

Diastereomer 2:

LC-MS Rt 0.75 mins; MS m/z 521.5[M+H]+; Method 2minLowpH.

SFC Second eluted peak Rt 6.05 mins: Method: Chiralpak AS-H 250 x 10 mm, 5 um Mobile phase: 25% Isopropanol / 75% CO2

Example 9.0(iii)

Diastereomer 3:

LC-MS Rt 0.75 mins; MS m/z 521.5[M+H]+; Method 2minLowpH.

SFC Third eluted peak Rt 12.5 mins; Method: Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 um (2 columns coupled together). Mobile phase: 50% MeOH+0.1% v/v DEA / 50% CO2

Example 9.0(iv)

Diastereomer 4:

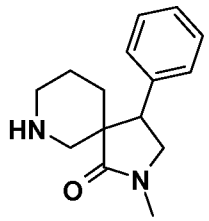
LC-MS Rt 0.75 mins; MS m/z 521.5[M+H]+; Method 2minLowpH.

SFC Fourth eluted peak Rt 14.5 mins; Method Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 um (2 columns coupled together) Mobile phase: 50% MeOH+0.1% v/v DEA / 50% CO2

Preparation of Intermediates

Intermediate 1A

Racemic mixture of (4R,5S)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one and (4S,5R)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one



Step 1: Diastereomers of *rac*-1-tert-butyl 3-ethyl 3-(2-nitro-1-phenylethyl)piperidine-1,3-dicarboxylate

To a cooled (-78°C) solution of diisopropylamine (4.82 ml, 33.8 mmol) in THF (20 ml) was added dropwise 1.6M butyllithium in hexanes (21.13 ml, 33.8 mmol) and the resulting mixture was allowed to warm to 0°C and then cooled back to -78°C. This mixture was added dropwise to ethyl-1-BOC-3-piperidinecarboxylate (6.18 g, 24 mmol) in THF (20 ml) at -78°C and stirred at -40°C for 1 h. The resulting mixture was treated dropwise with a solution of trans-beta-nitrostyrene (3.88 g, 26 mmol) in THF (20 ml) at -40°C and allowed to warm to RT over 1h. The reaction was quenched with NH_4Cl solution (200 ml) and extracted with EtOAc (2 x 200 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-24% EtOAc in iso-hexane afforded the individual diastereomers:

Diastereomer 1: LC-MS Rt 2.57 mins; MS m/z 407[M+H]+; Method LowpH_v002

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.52-1.76 (3H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 3.24-3.35 (1H, m), 3.35-3.54 (2H, m), 3.80 (1H, dd), 3.91 (1H, d), 4.14-4.3 (2H, m), 5.0 (1H, t), 5.06 (1H, br s), 7.10-7.17 (2H, m), 7.26-7.37 (3H, m).

Diastereomer 2 : LC-MS Rt 2.55 mins; MS m/z 407[M+H]+; Method LowpH_v002.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (3H, t), 1.35-1.78 (3H, m), 1.43 (9H, s), 2.25 (1H, br d), 2.80-3.10 (2H, m), 3.67 -3.78 (2H, m), 3.80-4.22 (3H, m), 4.91 (1H, dd), 5.03 (1H, dd), 7.10-7.18 (2H, m), 7.25-7.36 (3H, m).

Step 2: Racemic mixture of (4R,5S)-1-tert-Butyl 3-ethyl 3-(2-amino-1-phenylethyl)piperidine-1,3-dicarboxylate and (4S,5R)-1-tert-Butyl 3-ethyl 3-(2-amino-1-phenylethyl)piperidine-1,3-dicarboxylate

To a racemic mixture of diastereomer 1(step 1) (3.4 g, 8.36 mmol) in MeOH (50 ml) was added nickel chloride hexahydrate (1.988 g, 8.36 mmol) and the mixture was cooled in an ice bath. Sodium borohydride (3.80 g, 100 mmol) was added and the resulting suspension was stirred and allowed to warm to RT over 1 h. The reaction was quenched with 10% ammonia solution (400 ml) and EtOAc (300 ml) and stirred vigorously at RT until the suspension dissolved to give a purple aqueous solution. The organic solvent was removed and the aqueous portion was extracted with EtOAc (300 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound which was used without further purification;

LC-MS Rt 1.03 and 1.07 mins; MS m/z 407[M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 3: Racemic mixture of (4R,5S)-tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate and (4S,5R)-tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate

A racemic mixture of (4R,5S)-1-tert-Butyl 3-ethyl 3-(2-amino-1-phenylethyl)piperidine-1,3-dicarboxylate and (4S,5R)-1-tert-Butyl 3-ethyl 3-(2-amino-1-phenylethyl)piperidine-1,3-dicarboxylate (3.5 g, 8.37 mmol) in toluene (80 ml) was heated at reflux overnight. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in *iso*-hexane to afford the title compound as a pink solid;

LC-MS Rt 2.46mins; MS m/z 331[M+H]+; Method LowpH_v002

The relative stereochemistry of this compound was determined by X-ray crystallography.

Step 4: Racemic mixture of (4R,5S)-tert-Butyl 2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate and (4S,5R)-tert-Butyl 2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate

To a solution of racemic mixture of (4R,5S)-tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate and (4S,5R)-tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (2.72 g, 8.23 mmol) in THF (80 ml) cooled in an ice/brine bath was added dropwise 1M LHMDS in THF (10.70 ml, 10.70 mmol). After stirring for a few minutes, 2M iodomethane in TBME (6.17 ml, 12.35 mmol) was added. The solution was removed from the ice bath and allowed to warm to RT over 4 hours. The reaction was quenched with water (200 ml) and extracted with EtOAc (2 x 200 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue

was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in *iso*-hexane to afford the title compound as a white solid;

LC-MS Rt 2.52 mins; MS m/z 345[M+H]+; Method LowpH_v002

Step 5: Racemic mixture of (4R,5S)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one and (4S,5R)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one

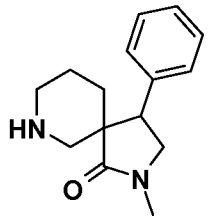
To a racemic mixture of (4R,5S)-tert-Butyl 2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate and (4S,5R)-tert-Butyl 2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (2.24 g, 6.50 mmol) in DCM (40 ml) was added TFA (20 ml, 260 mmol) and the solution was stirred at RT for 1h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc (200 ml) and treated with 2M NaOH (100 ml). The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LC-MS Rt 1.58 mins; MS m/z 245[M+H]+; Method LowpH_v002

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05-1.15 (1H, m), 1.23-1.34 (1H, m), 1.60-1.76 (2H, m), 2.54 (1H, br s), 2.62 (1H, dt), 2.77 (1H, d), 2.82-2.92 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.02 (1H, d), 3.34 (1H, t), 3.53 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 7.17-7.23 (2H, m), 7.27-7.39 (3H, m).

Intermediate 1AA

Racemic mixture of (4R,5R)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one and (4S,5S)-2-Methyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one



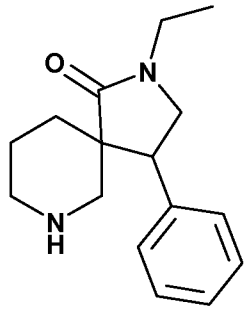
The title compound is prepared analogously to Intermediate 1A but using distereomer 2 produced in step 1 instead of diastereomer 1.

LC-MS Rt 1.52 mins; MS m/z 245[M+H]+; Method LowpH_v002

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50-1.63 (1H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.86-2.04 (3H, m), 2.36 (1H, d), 2.57-2.66 (1H, m), 2.78 (1H, d), 2.86 (1H, ddt), 2.98 (3H, s), 3.25 (1H, dd), 3.49 (1H, dd), 3.77 (1H, dd), 7.16-7.23 (2H, m), 7.26-7.38 (3H, m).

Intermediate 1B

Ethyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one



Step 1: tert-Butyl 2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate

tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4,5]decane-7-carboxylate (ASW MedChem)(1 g, 3.03 mmol) was dissolved in THF (20 ml) under an atmosphere of nitrogen. The solution was cooled (ice/brine bath) and treated with sodium hydride (60% in oil) (0.133 g, 3.33 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 minutes and iodoethane (0.269 ml, 3.33 mmol) was added dropwise. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound. The resulting diastereomeric mixture was used in the next step without further purification.

LC-MS Rt 1.20 and 1.22 mins; MS m/z 359[M+H]+; Method 2minLC_v003.

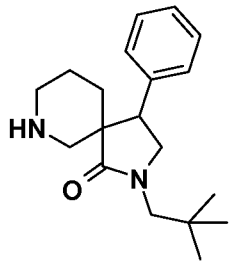
Step 2: 2-Ethyl-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one

tert-Butyl 2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (1.24 g, 3.46 mmol) was dissolved in DCM (15 ml) and 4M HCl in 1,4-dioxane (5 ml, 20.00 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was dissolved in methanol and loaded onto a pre-wetted 10g SCX-2 cartridge. Methanol (50 ml) was passed through the cartridge and the product was eluted with 2M NH_3 in methanol to afford the title compound as a diastereomeric mixture;

LC-MS Rt 0.74 mins; MS m/z 260[M+H]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 1C

Racemic mixture of (4R,5S)-2-(2,2-Dimethyl-propyl)-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one and (4S,5R)-2-(2,2-Dimethyl-propyl)-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one



Step 1: Racemic mixture of (4R,5S)-2-(2,2-Dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert butyl ester and (4S,5R)-2-(2,2-Dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert butyl ester

A racemic mixture of (4R,5S)-tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate and (4S,5R)-tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (Intermediate 1A, step 3) (500 mg, 1.513 mmol) in DMF (10 ml) was heated at 60°C. Sodium hydride (60% in mineral oil) (91 mg, 2.270 mmol) was added to the heated reaction mixture. The mixture was stirred for a minute, then neopentyl iodide (0.302 ml, 2.270 mmol) was added and the mixture stirred at 60°C for 3 hours. Sodium hydride (60% in mineral oil) (91 mg, 2.270 mmol) and neopentyl iodide (0.302 ml, 2.270 mmol) were added and the mixture was stirred overnight at 60°C. Sodium hydride (60% in mineral oil) (91 mg, 2.270 mmol) and neopentyl iodide(0.302 ml, 2.270 mmol) were further added. The reaction was stirred at 60°C for 8 hours. Sodium hydride (60% in mineral oil) (91 mg, 2.270 mmol) and neopentyl iodide(0.302 ml, 2.270 mmol) were added and the mixture was stirred at 70°C overnight. Reaction was cooled, quenched with water (100mL) and extracted with EtOAc (100mL). The organics extracts were combined, washed with water (100ml), dried (MgSO4), and concentrated *in vacuo.* Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS Rt 2.71 minutes; MS m/z 401[M+H]+; Method LowpH_v002

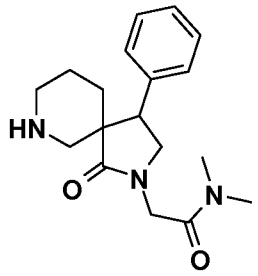
Step 2: Racemic mixture of (4R,5S)-2-(2,2-Dimethyl-propyl)-4-phenyl-2,7-diaza-spirp[4.5]decane-1-one and (4S,5R) -2-(2,2-Dimethyl-propyl)-4-phenyl-2,7-diaza-spirp[4.5]decane-1-one

To a solution of a racemic mixture of (4R,5S)-2-(2,2-Dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert butyl ester and (4S,5R)-2-(2,2-Dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert butyl ester (518 mg, 1.293 mmol) in DCM (8 ml) was added TFA (4 ml, 51.9 mmol). The resulting solution was stirred at RT for 30 mins. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue partitioned between saturated sodium bicarbonate and DCM. The aqueous layer was extracted with DCM. The organics portions were combined, dried ($MgSO_4$), and then concentrated *in vacuo* to give the title compound.

LCMS Rt 2.02 minutes; MS m/z 301[M+H]+; Method LowpH_v002.

Intermediate 1D

Racemic mixture of (4R,5S)-N,N-Dimethyl-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)acetamide and (4S,5R)-N,N-Dimethyl-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)acetamide

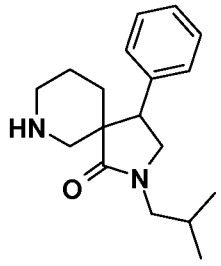


The title compound is prepared analogously to Intermediate 1A by replacing iodomethane (step 4) with 2-chloro-N,N-dimethylacetamide;

LC-MS Rt 1.62mins; MS m/z 316[M+H]+; Method LowpH_v002

Intermediate 1E

Racemic mixture of (4R,5S)-2-Isobutyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one and (4S,5R)- 2-Isobutyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one



Step 1: Racemic mixture of (4R,5S)-2-Isobutyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert butyl ester and (4S,5R)-2-Isobutyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert butyl ester

To a solution of a racemic mixture of (4R,5S)-tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decane-7-carboxylate and (4S,5R)-tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decane-7-carboxylate (Intermediate 1A, step 3) (500 mg, 1.513 mmol) in DMF (10 ml) was added sodium hydride (60% in mineral oil) (91 mg, 2.270 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. 1-Iodo-2-methylpropane (0.264 ml, 2.270 mmol) was added and the mixture heated to 60°C for 2 hrs. Sodium hydride (60% in mineral oil) (91 mg, 2.270 mmol) was further added and the mixture heated overnight. The following day sodium hydride (60% in mineral oil) (91 mg, 2.270 mmol) was added and the reaction mixture was heated for 1 hour and more sodium hydride (60% in mineral oil) (91 mg, 2.270 mmol) was

added. 1-Iodo-2-methylpropane (0.264 ml, 2.270 mmol) was added and the reaction mixture was heated for another hour. The mixture was cooled, diluted with EtOAc (100 mL) and washed with water (100 mL). The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS Rt 2.66 minutes; MS m/z 387[M+H]+; Method LowpH_v002.

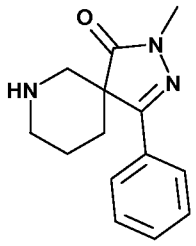
Step 2: Racemic mixture of (4R,5S)-2-Isobutyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one and (4S,5R)- 2-Isobutyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one

To a solution of racemic mixture of (4R,5S)-2-Isobutyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert butyl ester and (4S,5R)-2-Isobutyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert butyl ester (397 mg, 1.027 mmol) in DCM (6 ml) was added TFA (3 ml, 38.9 mmol). The resulting solution was stirred at RT for 30 mins. The mixture was concentrated *in vacuo* and partitioned between saturated sodium bicarbonate and DCM. The aqueous layer was further extracted with DCM. The organics portions were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound.

LCMS Rt 1.93 minutes; MS m/z 287[M+H]+; Method LowpH_v002

Intermediate 1F

Racemic mixture of 2-Methyl-4-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-3-en-1-one.



Step 1: Racemic mixture of 3-benzoyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester

Piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (Manchester Organics) (3g, 11.6mmol) was dissolved in THF (20ml) and cooled to -78°C before adding 1M LiHMDS solution in THF (11.6ml, 11.6mmol). The reaction was allowed to warm to RT over 30 mins before cooling again to -78°C. Benzoyl chloride (1.5ml, 12.8mmol) was added. The reaction mixture was left to warm to RT for 1.5hrs. The solvent volume was reduced *in vacuo* before adding EtOAc (20ml) and washing sequentially with sat. bicarb solution (20ml), 1M HCl solution (20ml) and brine (20ml). The organics portions were dried ($MgSO_4$) and

concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-15% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LC-MS Rt 2.19mins; MS m/z 262[M+H]+; Method LowpH_30_v002

Step 2: Racemic mixture of 4-Oxo-1-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-1-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of racemic mixture of 3-benzoyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (step 1) (400mg, 1.1 mmol) in EtOH (4ml) was added hydrazine hydrate (166mg, 3.3mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 30 min before heating in the microwave at 120°C for 3 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in EtOAc (10ml) and washed with brine (20ml). The aqueous phase was further washed with EtOAc (10ml). The organics portions were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-60% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS: Rt 1.95min; MS *m/z* 330 [M+H]+ ; Method: LowpH_30_v002

Step 3: Racemic mixture of 3-Methyl-4-oxo-1-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-1-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of racemic mixture of 4-Oxo-1-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-1-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester (150 mg, 0.45 mmol) in THF (3ml) under nitrogen at -78°C was added 1M LiHMDS solution in THF (0.55 ml, 0.55 mol). The reaction mixture was allowed to warm to RT for 30 mins before cooling back to -78°C and adding 2M MeI in THF solution (0.45 ml, 0.9 mmol). The reaction mixture was left to warm to RT overnight. The mixture was diluted with EtOAc (10 ml) and washed with brine (20 ml). The aqueous phase was extracted with a further EtOAc (10 ml). The organics portions were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS Rt 2.11min; MS *m/z* 344 [M+H]+ ; Method: LowpH_30_v002

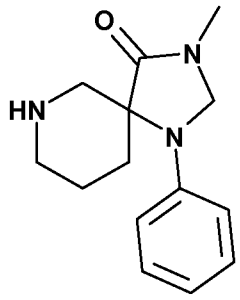
Step 4: Racemic mixture of 2-Methyl-4-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-3-en-1-one

To a solution of a racemic mixture of 3-Methyl-4-oxo-1-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-1-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester (110mg, 0.32mmol) in DCM (5ml) was added TFA (0.5ml). The reaction mixture was stirred at RT for 1 hour. The reaction mixture was applied to a 1g SCX-2 cartridge. The impurites were eluted with 1:1 DCM:MeOH, followed by 0.05M ammonia in 1:1 DCM:MeOH. The product was eluted with 1M ammonia in 1:1 DCM:MeOH and the clean fractions were concentrated in vacuo to afford the title compound. No further purification was performed on the title compound.

LCMS: Rt 1.54min; MS *m/z* 244 [M+H]+ ; Method: LowpH_v002.

Intermediate 1G

Racemic mixture of 3-Methyl-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



Step 1: Racemic mixture of 3-Cyano-3-phenylamino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

A solution comprising of 3-Oxo-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.5g, 12.55mol) and aniline (1.28g, 13.8mmol) in acetic acid (10ml) was stirred at RT for 60 mins under nitrogen. Trimethylsilyl cyanide (1.57ml, 12.55mmol) was added carefully into the reaction mixture. The reaction mixture was left to stir at RT for a further 90 mins. The reaction mixture was cannulated into a rapidly stirring flask containing crushed ice (50ml) and concentrated ammonium hydroxide (30ml) for 10 minutes, resulting in a precipitate. This solution was allowed to stir for a further 15 mins to ensure no HCN remained before adding EtOAc (150ml) to dissolve the precipitate. The organics were then separated and the aqueous washed with a further EtOAc (50ml). The organics portions were combined, washed with brine (100 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford an oil. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS: Rt 1.97min; MS *m/z* 302 [M+H]+ ; Method: LowpH_30_v002

Step 2: Racemic mixture of 3-Carbamoyl-3-phenylamino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 3-cyano-3-phenylamino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.1 g, 3.65 mmol) in DMSO (10 ml) was added potassium carbonate (76 mg, 0.54 mmol) and hydrogen peroxide (35% in water solution) (0.73 ml, 8.4 mmol). The reaction mixture was stirred at RT overnight. Further portions of potassium carbonate (76 mg, 0.54 mmol) and hydrogen peroxide (35% in water solution) (0.73 ml, 8.4 mmol) were added and stirring continued for 24 hrs. The mixture was diluted with EtOAc (10ml) and washed with brine (30 ml). The organics were separated and the aqueous was extracted with EtOAc (10 mL). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of

the crude product by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS: Rt 1.82min; MS *m/z* 320 [M+H]+ ; Method: LowpH_30_v002

Step 3: Racemic mixture of 4-Oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-2-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 3-carbamoyl-3-phenylamino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (300 mg, 0.94 mmol) in toluene (10 ml) was added triethyl orthoformate (0.47 ml, 2.8 mmol) and acetic acid (0.5 ml, 8.7 mmol). The mixture was heated at reflux overnight. The reaction mixture was cooled and washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (25 ml). The organics were separated and the aqueous extracted with EtOAc (10 ml). The organics portions were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford an oil. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS: Rt 1.60min; MS *m/z* 330 [M+H]+ ; Method: LowpH_30_v002

Step 4: Racemic mixture of 4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-2-ene-7-carboxylic acid tert-butyl ester (130 mg, 0.39 mmol) in methanol (3 ml) was added sodium borohydride (22 mg, 0.59 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 1 hour. The reaction mixture was concentrated *in vacuo.* The residue was dissolved with EtOAc (5 ml) and washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (10 ml). The aqueous phase was extracted with further EtOAc (5 ml). The organics portions were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford an oil. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS: Rt 2.06min; MS *m/z* 332 [M+H]+ ; Method: LowpH_30_v002

Step 5: Racemic mixture of 3-Methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester

A solution of 4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester (130mg, 0.45mmol) in dry THF (3ml) under nitrogen was cooled to -78°C and treated with 1M LHMDS in THF (0.55ml, 0.55mol). The reaction was allowed to warm to RT for 30 mins before cooling back to -78°C and adding 2M MeI in THF solution (0.45ml, 0.9mmol). The reaction was left to warm to RT overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc (10ml) and washed with brine (20ml). The aqueous phase was extracted with EtOAc (10ml). Organics portions were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*.

Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

LCMS: Rt 2.10min; MS *m/z* 346 [M+H]+ ; Method: LowpH_30_v002

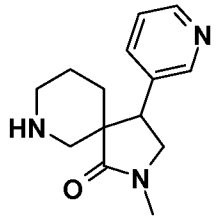
Step 6: Racemic mixture of 3-methyl-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a solution of 3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester (70 mg, 0.2 mmol) in DCM (5 ml) was added TFA (0.5 ml, 6.5 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 1 hour before applying the reaction mixture to a 1g SCX-2 cartridge. Impurites were eluted with 1:1 DCM:MeOH, followed by 0.05 M ammonia in 1:1 DCM:MeOH. Product was eluted with 1M ammonia in 1:1 DCM:MeOH. The clean fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound. No further purification was performed on the title compound.

LCMS: Rt 1.47min; MS *m/z* 246 [M+H]+ ; Method: LowpH_v002

Intermediate 1H

Diastereomers of 2-Methyl-4-pyridin-3-yl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one



Step 1: 3-(2-Nitro-1-pyridin-3-yl-ethyl)-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (mixture of four stereoisomers)

To a cooled (-78°C) solution of ethyl-1-BOC-3-piperidinecarboxylate (1.53 g, 10.20 mmol) in THF (15 ml) was added dropwise 2M LDA in heptane,THF,and ethylbenzene (5.34 ml, 10.69 mmol) and the resulting mixture was allowed to warm to -40°C over 1h and then cooled back to -78°C. A solution of 3-(2-nitroethenyl)pyridine (1.53 g, 10.20 mmol) in DMF (5 ml) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to RT over 1h. The reaction was quenched with NH_4Cl saturated aqueous solution (50 ml) and extracted with EtOAc (200 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in DCM afforded the title compounds as a yellow oil.

LC-MS Rt 0.98 mins; MS m/z 408.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 2: 3-(2-Amino-1-pyridin-3-yl-ethyl)-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (mixture of four stereoisomers)

To a solution of 3-(2-Nitro-1-pyridin-3-yl-ethyl)-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (2.92 g, 7.17 mmol) in MeOH (60 ml) was added nickel chloride hexahydrate (1.70 g, 7.17 mmol) and the mixture was cooled in an ice bath. Sodium borohydride (1.08 g, 28.7 mmol) was portionwise added over 30 minutes and the resulting suspension was stirred for further 30 minutes at 0°C. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (30 ml) and MeOH was removed *in vacuo*. The aqueous residue was extracted with EtOAc (2x50 ml) and DCM (2x50 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound which was used without further purification.

LC-MS Rt 0.84 mins; MS m/z 378.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 3: Diastereomers of 1-Oxo-4-pyridin-3-yl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester

A solution of 3-(2-Amino-1-pyridin-3-yl-ethyl)-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (2.5 g, 6.6 mmol) in toluene (21 ml) was heated at reflux overnight. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in DCM to afford the individual diastereomers as white solids:

Diastereomer 1 [racemic mixture], first eluting compound.

LC-MS Rt 0.77 mins; MS m/z 332.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Diastereomer 2 [racemic mixture], second eluting compound.

LC-MS Rt 0.74 mins; MS m/z 332.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 4: Racemic mixture of 2-Methyl-1-oxo-4-pyridin-3-yl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester (from Diastereomer 1)

To a cooled (-60°C) solution of 1-Oxo-4-pyridin-3-yl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester (diastereomer 1) (343 mg, 1.03 mmol) in THF (7 ml) was added dropwise 1M LHMDS in THF (1.34 ml, 1.34 mmol). After stirring for 1 h at -60°C, iodomethane (0.084 ml, 1.34 mmol) in THF (1 ml) was added. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred for 3 h. A further portion of 1M LHMDS in THF (0.75 ml, 0.75 mmol) was added to the cooled (-60°C) reaction mixture. After 30 minutes, iodomethane (0.042 ml, 0.67 mmol) in THF (0.5 ml) was added, the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The reaction was quenched with NH_4Cl saturated solution (5 ml) and extracted with EtOAc (2x25 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-5% MeOH in DCM afforded the title compound as a yellow oil.

LC-MS Rt 1.84 mins; MS m/z 346.2 [M+H]+; Method 10minLC_v003.

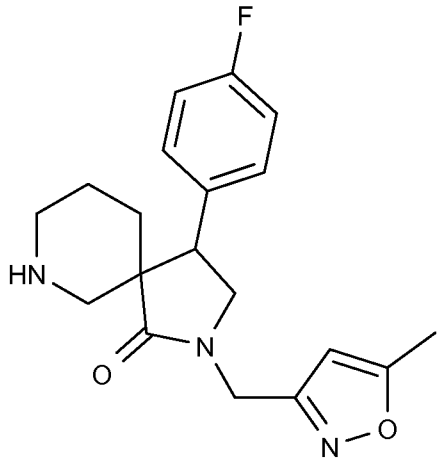
Step 5: Racemic mixture of 2-Methyl-4-pyridin-3-yl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one (from Diastereomer 1)

A solution of 2-Methyl-1-oxo-4-pyridin-3-yl-2,7-diaza-spiro[4.5]decane-7-carboxylic acid tert-butyl ester [from diastereomer 1] (200 mg, 0.58 mmol) in DCM (5 ml) was cooled with an ice bath and TFA (0.70 ml, 8.68 mmol) was added. The resulting solution was stirred for 3 h at 0°C. The reaction mixture was diluted with DCM (20 ml) and quenched at 0°C with 2M NaOH solution (8 ml). The organic phase was separated, washed with brine (5 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow oil.

LC-MS Rt 0.37 mins (broad); MS m/z 246.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 1l

Racemic 4-(4-Fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one



Step 1: tert-butyl 4-(4-fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decane-7-carboxylate.

Tert-butyl 4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (200mg; 0.574mmol) was solubilised in DMF (5ml) and cooled to 0°C. 60% Sodium hydride dispersion in mineral oil (46mg, 1.148mmol) was added and the mixture stirred at 0°C for 45 minutes. 3-(Bromomethyl)-5-methylisoxazole (101 mg; 0.574mmol) was solubilised in DMF (0.7 ml) and added. The reaction was stirred at 0°C for 30 minutes then warmed to RT for 3hr. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The organics were combined and washed with brine and dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resultant oil was purified by chromatography on silica eluting with 50-100% TBME in iso-hexane to yield tert-butyl 4-(4-fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5] decane-7-carboxylate.

LC-MS Rt 1.16 mins; MS m/z 446.3[M+2H]+; Method 2minLowpH.

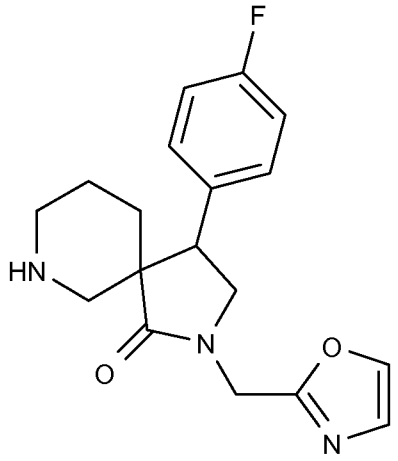
Step 2: 4-(4-Fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-2,7-diazaspiro[4.5] decan-1-one

Tert-butyl 4-(4-fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decane-7-carboxylate (243.6mg; 0.549mmol) was solubilised in DCM (1ml). Trifluoroacetic acid (0.86ml; 11.14mmol) was added and the mixture stirred at RT for 20 minutes before being concentrated *in vacuo.* The oil was dissolved with methanol (5 ml) and passed through a 10g SCX-2 cartridge eluting with 2M NH3 in methanol (50 ml) and concentrated *in vacuo* to yield the title compound.

LC-MS Rt 0.63 mins; MS m/z 345.4 [M+2H]+; Method 2minLowpH.

Intermediate 1J

Racemic 4-(4-Fluorophenyl)-2-(oxazol-2-ylmethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one



Step 1: Tert-butyl 4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (226 mg; 0.649mmol) was solubilised in DMF (6.5 ml) and cooled in an ice bath. 60% NaH dispersion (78mg; 1.95 mmol) was added and the mixture stirred for 50 minutes. 2-(Chloromethyl)oxazole (79 ul; 0.649 mmol) was added and the mixture allowed to warm to RT overnight. The solution was quenched with water and extracted with EtOAc; organics were combined and dried (MgSO4), then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica chromatography, using a gradient solvent system of 1-10% MeOH with ammonia in DCM. The appropriate fractions were combined and concentrated to give tert-butyl 4-(4-fluorophenyl)-2-(oxazol-2-yl methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (148 mg).

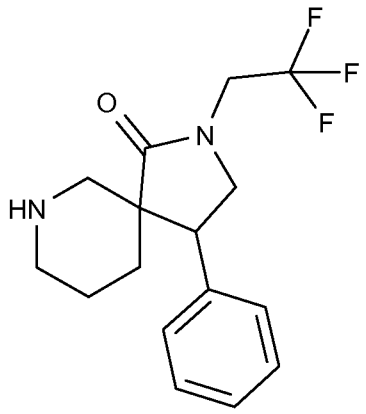
LCMS Method 2minLowpH, Rt 1.10 mins, MS m/z 430.3 [M+H]+

Step 2: Tert-butyl 4-(4-fluorophenyl)-2-(oxazol-2-yl methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5] decane-7-carboxylate (148mg; 0.345mmol) was solubilised in 1ml DCM. TFA (670ul; 8.61mmol) was added and the solution stirred at RT. After 20 minutes, the mixture was concentrated and the residue solubilised in minimal MeOH. This was applied to a 10g SCX2 cartridge, which was eluted with methanol, then 3 x column volumes of 2M ammonia in MeOH. The amonniacal fractions were concentrated to give the title compound .

LCMS Method 2minLowpH, Rt 0.57 mins, MS m/z 331.4 [M+2H]+

Intermediate 1K

Racemic 4-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one hydrochloride



Step 1: tert-Butyl 1-oxo-4-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5] decane-7-carboxylate

Tert-butyl 1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (1g, 3.03mmol) in THF (13 ml) cooled to 0°C was treated with sodium hydride (60% in oil) (4.54mmol, 0.182g). The reaction mixture was stirred at 0°C for 5 minutes and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was cooled back down to 0°C and treated dropwise with 1,1,1-trifluoroethyl trichloromethanesulfonate (0.547 ml, 3.33 mmol) in THF (2ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 9 hours. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica chromatography,eluting with 0-20% ethyl acetate/*iso*-hexane. The relevant fractions were combined and concentrated *in vacuo* to give tert-butyl 1-oxo-4-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5] decane-7-carboxylate.

LC-MS Rt 1.19 mins; MS m/z No ionisation Method 2minLowpH

1H NMR (CDCl3, 400MHz) 7.31 (3H,m), 7.14 (2H,d), 4.05 (4H,m), 3.56 (1H,m), 3.43 (1H,m), 2.95 (1H,m), 2.85 (1H,m), 1.79 (1H,m), 1.55 (9H,s), 1.38 (2H,m), 1.18 (1H,m)

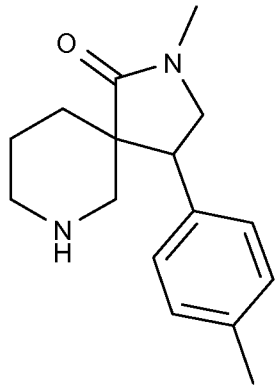
Step 2: Racemic 4-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one hydrochloride

Tert-butyl 1-oxo-4-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (0.874g, 2.119mmol) in DCM (10ml) was treated with 4M HCl in 1,4-dioxane (4.5 ml, 0.018 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 9 hours. The solvent was removed *in vacuo* to give the title compound.

LC-MS Rt 0.63 mins; MS m/z 313.3 $[M+H]^+$ Method 2minLowpH

Intermediate 1L

Racemic 2-Methyl-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one.



Step 1: Tert-butyl 1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate

To a mixture of 4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one hydrochloride (1.00g, 3.56 mmol) in DCM under nitrogen with ice cooling was added triethylamine (685 ul, 4.91 mmol) followed by di-tert-butyl dicarbonate (1.07 g, 4.91 mmol) and the reaction mixture was left to stir allowing to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a white waxy solid (2.06 g). The crude material was purified via silica chromatography eluting with 0-100 % iso-hexane / EtOAc. The most lipophilic fractions were concentrated under reduced pressure to give a white solid (333 mg),

LC-MS: Method 10minLC_v003; Rt 4.03 min; MS m/z 289.2 [M+H-tBu]+

Step 2: Tert-butyl 2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate

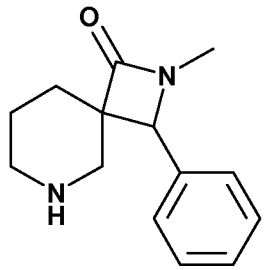
To a stirred solution of tert-butyl 1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (333 mg, 0.967 mmol) in dry THF (6 ml) at -60 °C under nitrogen was added LiHMDS 1M in THF (1.26 ml, 1.257 mmol) dropwise and the mixture was left to stir at -60 °C for 1 hr. After this time a solution of iodomethane (79 ul, 1.257 mmol) in dry THF (1 ml) was added dropwise at -60 °C and the reaction mixture was allowed to warm from -60 °C to room temperature over 1 hr. After a further 3 hrs at room temperature the reaction mixture was

added to sat. ammonium chloride (25 ml), extracted with EtOAc (3 x 25 ml) and the combined organics were washed with brine (25 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure to give the crude product as an orange oil . The crude material was purified via silica chromatography eluting with 20-80% iso-hexane / EtOAc. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the product as a yellow solid (270 mg).
LC-MS: Method 2minLC_v003; Rt 1.23 min; MS m/z 359.3 [M+H]+

Step 3: 2-Methyl-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-one
To a stirred solution of tert-butyl 2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (270 mg, 0.753 mmol) in DCM (5 ml) at 5 °C was added TFA (870 ul, 11.30 mmol) and the reaction mixture was left to stir at 5 -10 °C for 1 hr. The reaction mixture was added to 2M NaOH (5 ml) and extracted with DCM (3 x 5 ml). The organics were combined, washed with brine (5 ml), dried (MgSO4) and concentrated to give the crude product as a white solid (176 mg).
LC-MS: Method 10minLC_v003; Rt 2.08 min; MS m/z 259.5 [M+H]+;.

Intermediate 2A

2-Methyl-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-1-one



Step 1: *rac*-tert-Butyl 1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonane-6-carboxylate
A solution of 2M LDA in THF/n-heptane/ethylbenzene (10.7 ml, 21.37 mmol) was cooled to -78°C and a solution of 1-tert-butyl 3-ethyl piperidine-1,3-dicarboxylate (5 g, 19.43 mmol) in THF (5mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 40 minutes and allowed to warm to 0°C for 10 minutes and cooled again to -78°C. N-benzylidene-1,1,1-trimethylsilanamine (2.63 ml, 21.37 mmol) was added and the mixture was left to stir for 3 h at 0°C.The reaction was quenched with water (5 ml) and the resulting solution was extracted using ethyl acetate. The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography on silica (220g column) eluting with 20-70% EtOAc in *iso*-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt 2.33 mins; MS m/z 317 [M+H]+; Method LowpH_v002

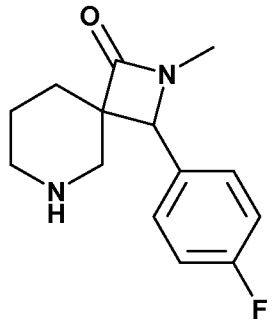
Step 2: *rac*-tert-Butyl 2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonane-6-carboxylate

A stirred solution of *rac*-tert-butyl 1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonane-6-carboxylate (1.18 g, 3.73 mmol) in DMF (20 ml) was cooled to 0°C and treated with NaH (194 mg, 4.85 mmol) followed by iodomethane (303 ul, 4.85 mmol). The mixture was left to warm to room temperature. After 5 hours, the reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated and washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield a the title compound as a yellow oil;
LC-MS Rt 2.39 mins; MS m/z 331 [M+H]+; Method LowpH_v002

Step 3: *rac*-2-Methyl-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-1-one
A solution comprising tert-butyl 2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonane-6-carboxylate (1.2 g, 3.63 mmol) and TFA (1.399 ml, 18.16 mmol) in DCM (20 ml) was stirred at RT for 4 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting crude product was dissolved with methanol (5 ml) and passed through a 10g SCX-2 cartridge. The product was eluted with 2M NH_3 in methanol (70 ml) and the relevant fractions were combined and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow oil;
LC-MS Rt 0.73 mins; MS m/z 232 [M+H]+; Method LowpH_v002

Intermediate 2B

3-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.5]nonan-1-one



Step 1: *rac*-1-(4-Fluoro-phenyl)-3-oxo-2,6-diaza-spiro[3.5]nonane-6-carboxylic acid tert-butyl ester
A solution of 1M LHMDS (8.55 mL, 8.55 mmol) in THF was cooled to -78 °C and to this mixture 4-fluorobenzaldehyde (839 ul, 7.77 mmol) in THF (25mL) was added dropwise. The mixture was left to stir for 50 minutes and allowed to warm to 0°C for 10 minutes and cooled again to -78°C. In a different flask a solution of 1M LHMDS (8.55 mL, 8.55 mmol) was cooled to -78 °C and a solution of piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (2 g, 7.77 mmol) in THF (25mL) was added dropwise. The mixture was left to stir for 40 minutes and allowed to warm to 0°C for 10 minutes and cooled again to -78°C. The solution of trimethylsilylenamine was added dropwise to the solution of enolate maintaining

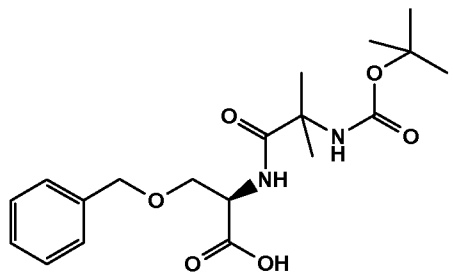
the temperature below 0°C. After the addition was complete, the reaction was left to stir for 3 hours at 0°C and allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was quenched with water (5 ml) and the resulting solution was extracted using ethyl acetate. The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography on silica (80 g column) eluting with 0-100% EtOAc in *iso*-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt 2.44 mins; MS m/z 335 [M+H]+; Method LowpH_v002

Step 2: *rac*-1-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-3-oxo-2,6-diaza-spiro[3.5]nonane-6-carboxylic acid tert-butyl ester
A stirred solution of *rac*-1-(4-Fluoro-phenyl)-3-oxo-2,6-diaza-spiro[3.5]nonane-6-carboxylic acid tert-butyl ester (850 mg, 2.54 mmol) in THF (15 ml) was treated with 1M LHMDS in THF (3.30 ml, 3.30 mmol) followed by the addition of iodomethane (0.238 ml, 3.81 mmol). The solution was stirred at RT. After 4 hours, the reaction was quenched with water (30mL) and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a yellow oil;
LC-MS Rt 0.98 mins; MS m/z 349 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 3: *rac*- 3-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.5]nonan-1-one
A solution comprising of *rac*-1-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-3-oxo-2,6-diaza-spiro[3.5]nonane-6-carboxylic acid tert-butyl ester (830 mg, 2.38 mmol) and TFA (1 ml, 12.98 mmol) in DCM (15 ml) was stirred at RT overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting crude product was dissolved with ethyl acetate and washed with a saturated solution of sodium bicarbonate. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield a the title compound as a yellow oil;
LC-MS Rt 1.66 mins; MS m/z 249 [M+H]+; Method LowpH_v002

Intermediate 3A

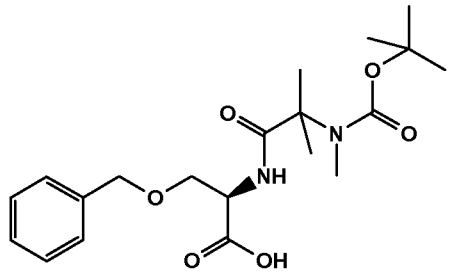
(R)-3-Benzyloxy-2-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpropionylamino)-propionic acid



The title compound was prepared according to the procedure described in WO 98/58949 page 88.

Intermediate 3B

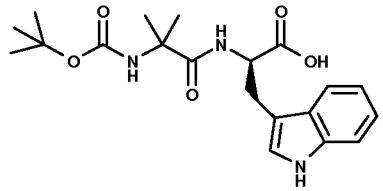
(R)-3-Benzyloxy-2-[2-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-2-methyl-propionylamino]-propionic acid



The title compound was prepared according to the procedure described in WO99/08699 page 379

Intermediate 3C

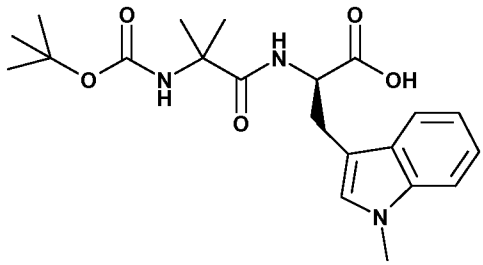
(R)-2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoic acid



The title compound was prepared according to the procedure described in WO 98/58949 page 70.

Intermediate 3D

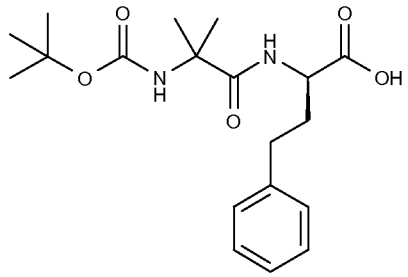
(R)-2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)propanoic acid



The title compound was prepared according to the procedure described in WO 96/38471 page 117.

Intermediate 3E

(R)-2-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-4-phenylbutanoic acid

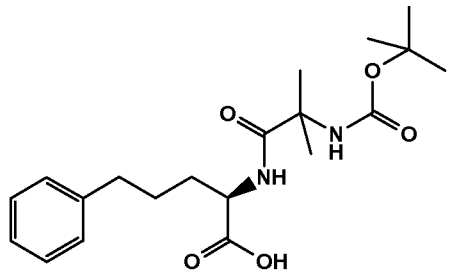


A mixture comprising of *tert*-Butyl 1-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (1 g, 3.52 mmol) (prepared according to the procedure described in EP1486498A1 page 20) and H-D-Homophe-OH (0.630 g, 3.52 mmol) in THF (16 ml)/water (4 ml) was treated with triethylamine (1.471 ml, 10.55 mmol). The reaction mixture was stirred at 50°C for 9 hours. THF was removed *in vacuo*. The aqueous solution was further diluted with water and the pH adjusted to pH 2-3 using 1M HCl. The resulting aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound.

LC-MS Rt 1.05 mins; MS m/z 365.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 3F

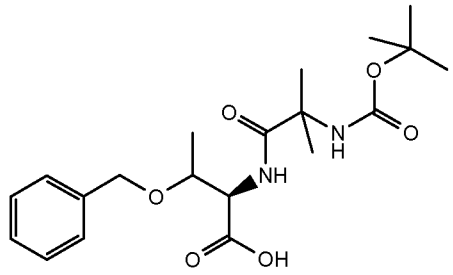
(R)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-5-phenylpentanoic acid



The title compound was prepared according to the procedure described in Example 6 of WO/03087036 page 11.

Intermediate 3G

(2R,3S)-3-(Benzyloxy)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)butanoic acid

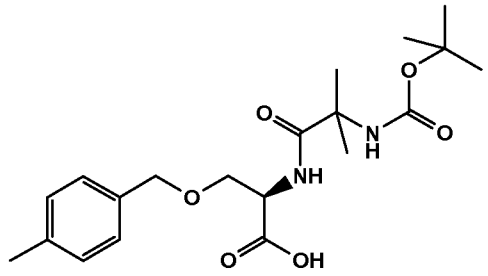


A mixture comprising of *tert*-butyl 1-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate (1 g, 3.33 mmol) (prepared according to the procedure described in EP1486498A1 page 20) and (2R,3S)-2-amino-3-(benzyloxy)butanoic acid (0.697 g, 3.33 mmol) in THF (40 ml)/water (10 ml) was treated with TEA (1.392 ml, 9.99 mmol) and stirred at 50°C for 4 hours. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* and EtOAc (20 ml) was added. The pH was adjusted to pH2 with 1M HCl. The organic portion was separated and the aqueous phase was back extracted with EtOAc (30 ml). The combined organic portions were washed with a saturated solution of brine (50 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM and concentrated *in vacuo to* afford the title compound.

LCMS Rt 2.39mins; MS m/z [M+H]+ 395.38; Method LowpH_v002

Intermediate 3H

(R)-2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methyl-propionylamino)-3-(4-methyl-benzyloxy)-propionic acid-benzyloxy)-propionic acid



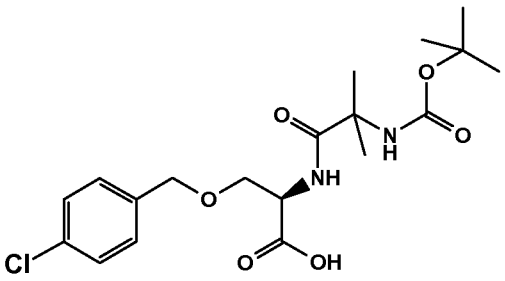
A solution of (R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-methyl-benzyloxy)-propionic acid (Intermediate 4B) (1.20 g, 3.88 mmol) in 1,4-dioxane (6 ml) was cooled to 10°C with a water/ice bath and conc. sulfuric acid (0.41 ml, 7.76 mmol) was added dropwise. After stirring at 10°C for 3 h, the mixture was treated sequentially with TEA (2.97 ml, 21.33 mmol), water (2 ml) and 2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methyl-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (synthesis described in EP1486498A1 page 20) (1.16 g, 3.88 mmol). The resulting suspension was heated to 50°C and stirred overnight. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (150 ml) and water (10 ml). The layers were separated and the organic layer was further extracted with 2M NaOH solution (2 x 5 ml). The combined aqueous layers were acidified with 5% citric acid solution and back-extracted with EtOAc (2

x 100 ml). The combined organic layers were washed with brine (50 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as colourless oil.

LC-MS Rt 1.11 mins; MS m/z 395.6 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 3I

(R)-2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methyl-propionylamino)-3-(4-chloro-benzyloxy)-propionic acid-benzyloxy)-propionic acid



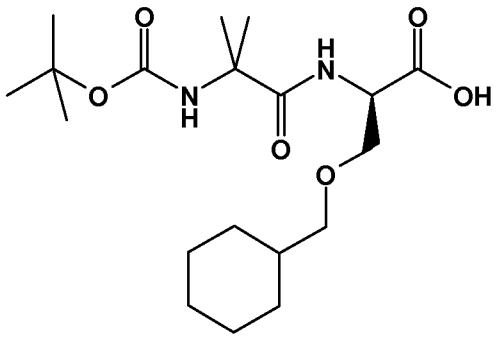
The title compound was prepared according to the general procedure described for Intermediate 3G starting from (R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-chloro-benzyloxy)-propionic acid

(Intermediate 4C).

LC-MS Rt 1.16 mins; MS m/z 437.6 [M+Na]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 3J

R)-2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methyl-propionylamino)-3-cyclohexylmethoxy-propionic acid

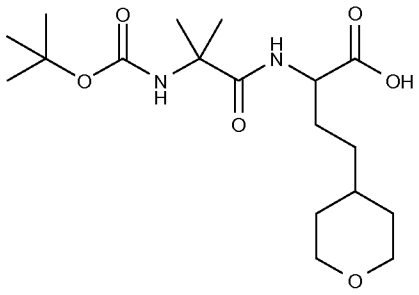


A mixture of 5% rhodium on alumina (80 mg) and (R)-3-benzyloxy-2-(2-tert-butoxy carbonylamino-2-methyl-propionylamino)-propionic acid (500 mg, 1.31 mmol) (intermediate 3A) in isopropanol (12 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature overnight. To ensure completion, a further 120 mg of catalyst were added and the reaction was left to stir at room temperature under a hydrogen atmosphere for a further 5 h. The reaction mixture was filtered through Celite® (filter material) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a white solid.

LC-MS Rt 4.06 min; MS m/z 287.3 [M-BOC]+; Method 10minLC_v003

Intermediate 3K

2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)butanoic acid

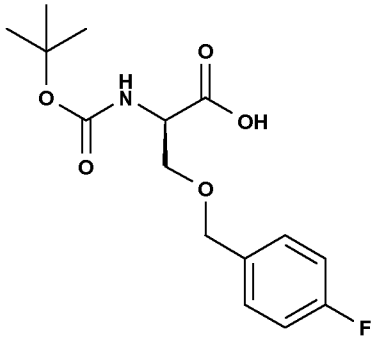


To a stirred solution of methyl 2-amino-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)butanoate hydrochoride (500 mg, 2.103 mmol) in THF (27 ml)/ Water (6.7 ml) was added 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanoate (632 mg, 2.103 mmol) followed by TEA (1.173 ml, 8.41 mmol). The solution was heated to 50 °C and stirred for 6 hours. The solvent was concentrated and the residue partitioned between EtOAc and 5% citric acid. The organic layer was separated and washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to yield a yellow gum (700 mg).To the gum in MeOH (10 ml)/ water (1.5 ml) cooled to 0°C was added $LiOH.H_2O$ (114 mg, 2.72 mmol) portionwise and the reaction stirred at RT for 2 hours. The solvent was evaporated and residue partitioned between EtOAc (5 ml) and water (10 ml). The aqueous layer was acidified with 5% citric acid (10 ml, pH 3) and extracted with EtOAc (2 x 25 ml) then separated and washed with brine. This was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to yield 2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanamido)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)butanoic acid .

LCMS Rt 0.95 mins; MS m/z 373.3 [M+1]+; Method 2minLowpH.

Intermediate 4A

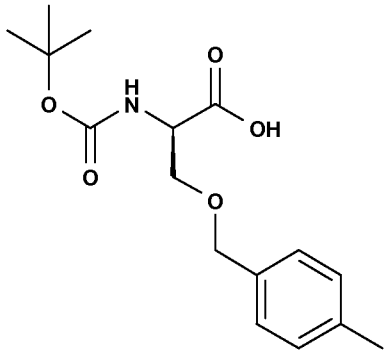
(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-fluoro-*benzyloxy*)-propionic acid



A solution of N-BOC-D-serine (2.00 g, 9.75 mmol) in DMF (25 ml) was cooled to 0 °C under nitrogen atmosphere and sodium hydride (60% in mineral oil) (0.82 g, 20.47 mmol) was added portionwise over 15 minutes. After stirring at 0 °C for 30 minutes, 4-fluorobenzyl bromide (1.82 g, 9.75 mmol) in DMF (5 ml) was added. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (100 ml) and water (50 ml). The aqueous phase was separated and washed with DCM (2 x 50 ml). The organic washings were discarded. The aqueous layer was acidified with 5% citric acid aqueous solution and back-extracted with DCM (2 x 100 ml). The combined organic portions were washed with brine (50 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as pale yellow oil.
LC-MS Rt 1.07 mins; MS m/z 314.0 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

The following compounds, namely Intermediates 4C-4G were prepared analogously to Intermediate 4A for the appropriate starting compounds;

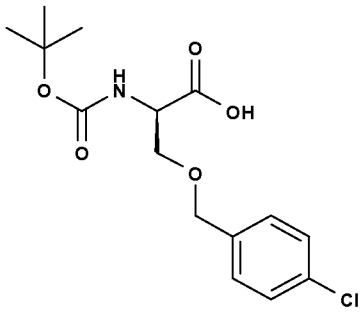
Intermediate 4B
(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-methyl-benzyloxy)-propionic acid



The title compound was obtained as a pale yellow oil starting from N-BOC-D-serine and 4-methylbenzyl bromide.
LC-MS Rt 1.14 mins; MS m/z 332.6 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 4C

(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-chloro-benzyloxy)-propionic acid

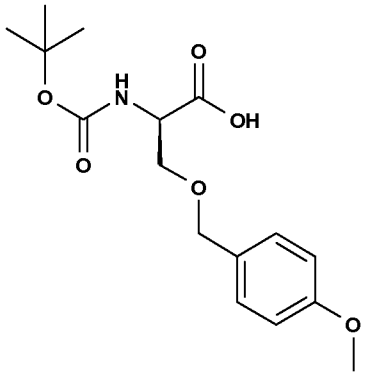


The title compound was obtained as a pale yellow oil starting from N-BOC-D-serine and 4-chlorobenzyl bromide.

LC-MS Rt 1.15 mins; MS m/z 352.5 [M+Na]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 4D

(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-methoxy-benzyloxy)-propionic acid

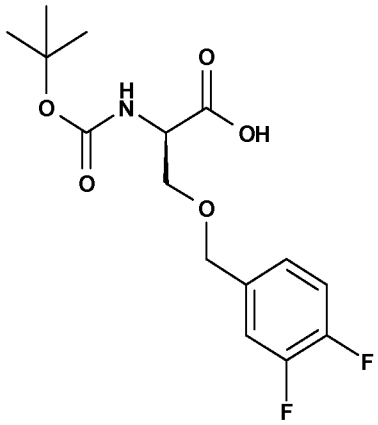


The title compound was obtained as a pale yellow oil starting from N-BOC-D-serine and 4-methoxybenzyl bromide.

LC-MS Rt 1.07 mins; MS m/z 348.5 [M+Na]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 4E

(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-difluoro-benzyloxy)-propionic acid

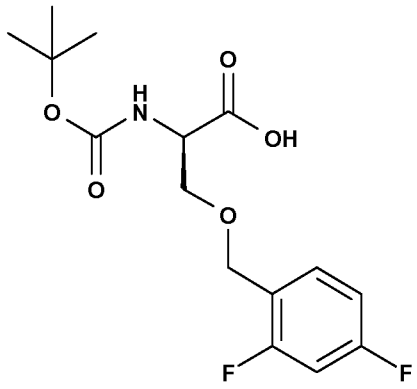


The title compound was obtained as a pale yellow oil starting from N-BOC-D-serine and 3,4-difluorobenzyl bromide.

LC-MS Rt 1.11 min; MS m/z 232.1 [M-BOC]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 4F

(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2,4-difluoro-benzyloxy)-propionic acid

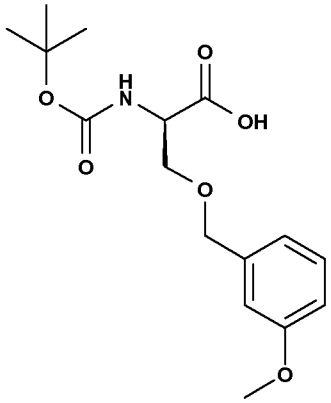


The title compound was obtained as a pale yellow oil starting from N-BOC-D-serine and 2,4-difluorobenzyl bromide.

LC-MS Rt 1.11 min; MS m/z 232.1 [M-BOC]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 4G

(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(3-methoxy-benzyloxy)-propionic acid

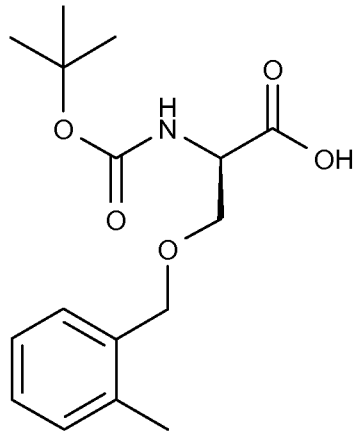


The title compound was obtained as a pale yellow oil starting from N-BOC-D-serine and 3-methoxybenzyl bromide.

LCMS Rt 2.35 mins; MS m/z 326.29 [M+H]+; Method LowpH_v002.

Intermediate 4H

(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-methyl-benzyloxy)-propionic acid

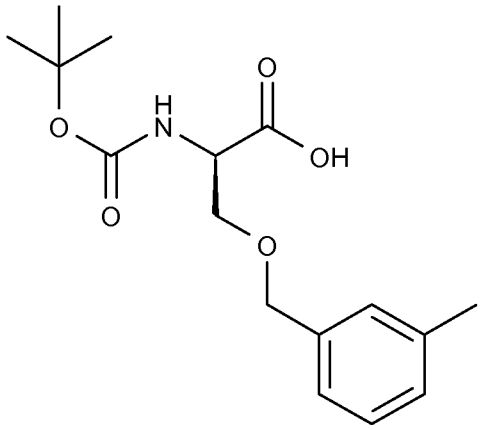


The title compound was obtained as a pale yellow oil starting from N-BOC-D-serine and 2-methybenzyl bromide.

LCMS Rt 1.15 min; MS m/z 332.3 [M+Na]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 4I

(R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(3-methylbenzyloxy)propanoic acid

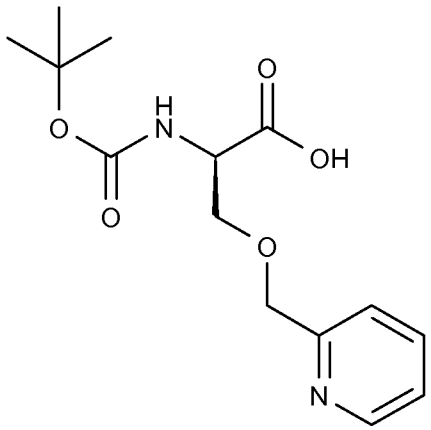


The title compound was obtained as a pale yellow oil starting from N-BOC-D-serine and 3-methybenzyl bromide.

LCMS Rt 1.15 min; MS m/z 310.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 4J

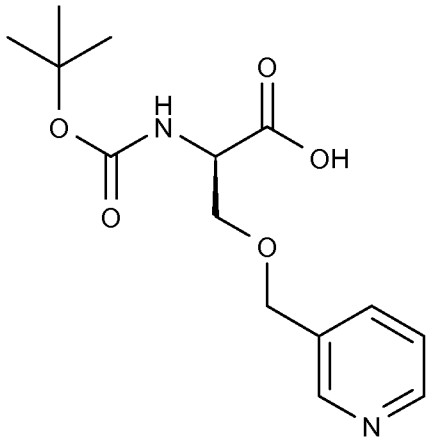
(R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(pyridin-2-ylmethoxy)propanoic acid



The title compound was prepared according to the procedure described in Bioorganic & Medicinal Chemistry (2005), 13(24), 6748-6762, example 10a, page 6753 (Method A) and page 6758.

Intermediate 4K

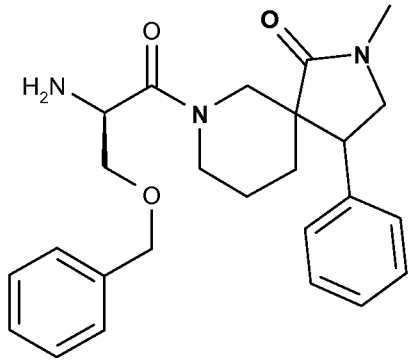
(R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(pyridin-3-ylmethoxy)propanoic acid



The title compound was prepared according to the procedure described in Bioorganic & Medicinal Chemistry (2005), 13(24), 6748-6762, example 10b, page 6753 (Method A) and page 6758.

Intermediate 5A

7-((R)-2-Amino-3-benzyloxy-propionyl)-2-methyl-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1-one



The title compound was prepared from commercially available amino acid and spiropiperidine.

LCMS Rt 0.94 mins; MS m/z 423.5 $[M+H]^+$.2minLC_v003.

Biological data

The affinities of the compounds as defined in the first, second or third aspect for the ghrelin receptor were determined by the following assays. The compounds as defined in the first, second or third aspect were used in the form as described herein. The compounds of the first, second or third aspect were not necessarily from the same batch. The test compound made in one batch may have been combined with other batch(es) for the assays. All compounds tested have been tested one or more times.

Cell culture

Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells expressing human recombinant ghrelin receptor (GHS-R1a) were purchased from Euroscreen (ES-410-C) and propagated in UltraCHO medium containing glutamine and supplemented with 1% heat inactivated foetal calf serum (FCS), 100U/ml penicillin, 100mg/l streptomycin and 0.8g/l geneticin. Cells were sub-cultured twice a week with a 1:10 dilution. For passaging, cells were washed with 1x DPBS without calcium and magnesium, trypsinised for 10min with 0.05% Trypsin/EDTA and resuspended in cell culture medium.

CHO TREx cells were obtained from Invitrogen and stably transformed to express the recombinant rat GHS-R1a in an inducible way (using tetracycline as expression inducer). Cells were cultured in RPMI 1640 medium containing glutamine, 10% heat inactivated FCS, 100U/ml penicillin, 100mg/l streptomycin and 10µg/ml blasticidin. Cells were sub-cultured every 2 to 3 days with a 1:10 to 1:30 dilution. For passaging, cells were washed with 1x DPBS without calcium and magnesium, trypsinised for 2-3min with 0.05% Trypsin/EDTA and resuspended in FCS containing medium. Cells in solution were concentrated by centrifugation (900rpm, 3min), washed with DPBS, concentrated again, and finally diluted in cell culture media. Expression of rat GHS-R1a was induced with tetracycline (1 and 3µg/ml, for calcium and cAMP assays, respectively) for 18-24 h prior to experimentation.

cAMP assay

The Homogeneous Time-Resolved Fluorescence (HTRF) cAMP dynamic 2 kit (Cisbio International, France) was used as follows. CHO-hGHS-R1a or CHO-rGHS-R1a cells were seeded in a volume of 25µl culture media at 10,000 cells/well (400,000 cells/ml) in Greiner white 384-well high volume plates and incubated overnight (18-24h) at 37°C/5% CO_2 . Then, media was removed and 6µl assay buffer [HBSS, 10mM Hepes, 0.2% (w/v) BSA, 1.7mM IBMX, (pH7.4)] were added to the wells. To generate a dose response up to 30µM, 10mM compound stocks in 100% (v/v) DMSO were firstly diluted in 50% (v/v) DMSO followed by a further dilution into assay buffer. Then, 4µl of 2.5x compound (dose response as 9 point log serial dilution in assay buffer from 30µM as maximum concentration) were added to each well achieving a final DMSO assay concentration of 0.8% (v/v). 0.1µM forskolin was added as positive control. After 30 min (rGHS-R1a cell line) or 60 min (hGHS-R1a cell line) incubation at 37°C/5% CO_2, 5µl of cAMP-d2 and 5µl of anti-cAMP antibody-cryptate, (both made in lysis buffer), were added to the plate followed by 1h incubation at RT. During this time, cAMP produced by the cells competed with cAMP-d2 for the anti-cAMP antibody-cryptate molecule. Then, the plate was read on the Pherastar instrument (BMG, Germany) at two different emission wavelengths (620 and 650 nm). Increasing levels of endogenous cAMP produced by cells could be followed by a decrease of FRET

fluorescent signal and viceversa. Values represented by a change in arbitrary fluorescence ratios (665/620) were converted into cAMP concentrations by using a standard curve, the reagents for which were supplied with the kit. EC_{50} values of agonists were calculated using the nonlinear logistic function of the Prism 5 software (GraphPad, USA). Emax were expressed as relative values of the ghrelin response, which was defined as 100%.

Calcium assay

Cells were diluted to achieve $1x10^6$ cells/ml, seeded in 384-well black clear bottom CellBind plates at 25000 cells/well (25ul) and incubated overnight at 37°C/5% CO_2. Cells were expected to be 85-90% confluent on the day of assay (checked under the microscope) to ensure a high quality assay. Media was manually removed and 40µl of loading solution containing probenecid and Fluo-4 no wash dye (a calcium indicator, Invitrogen F36206) were added to each well. After 30min at 37°C followed by another 30min at RT, cpds were added to the wells. To generate a dose response up to 30µM, 10mM compound stocks in 100% (v/v) DMSO were firstly diluted in 50% (v/v) DMSO. Then, serial dilutions aimed at a full logarithmic dose responses (8 point) were performed in assay buffer [1xHBSS, 20mM Hepes, 0.1% (w/v) BSA] to give 2.5% (v/v) DMSO and 5X final compound concentrations. The final assay DMSO concentration was 0.5% (v/v). After loading the cells with Fluo-4 containing solution, plates were read on a CellLux instrument (Perkin Elmer). A protocol set up to add 10µl of 5X compound and to read the plate for 60sec after adding the compound at 17th sec was used. Fluorescence excitation took place at 494nm and emission at 516nm. EC_{50} values of agonists were calculated by fitting the percent stimulation over background [(Max-Min)/Min] using the nonlinear logistic function of the Prism 5 software (GraphPad, USA). Emax were expressed as relative values of the Emax induced by MK-0677 (defined as 100%), as this compound displays the same Emax as ghrelin.

The following Table 4 lists the EC_{50} values of some of the compounds disclosed herein as determined in the above assays.

Table 4

Ex.	hGHS-R1a Ca assay EC50/µM	hGHS-R1a Ca assay Emax/%	hGHS-R1a cAMP assay EC50/µM	hGHS-R1a cAMP assay Emax/%
1.0(i)	0.0023	97	1.34	130
1.0(ii)	0.00016	100	0.043	141
1.2	0.0001	89	0.055	197

1.4	0.0002	100	0.051	127
1.5	0.0001	96	0.020	195
1.8	0.0003	102	0.162	149
1.11	0.0003	102	0.023	289
1.15	0.0016	112	0.128	331
1.16	0.0005	101	0.039	210
1.17	0.001	107	0.082	124
1.20	0.0016	99	2.28	169
1.21	0.0021	105	1.93	122
1.25	0.0003	103	0.043	223
1.28	0.00065	106.5	0.141	194
1.29	0.00035	102	0.049	243
1.32	0.0003	103	0.011	176
1.34	0.0005	107	0.184	168
1.40	0.0007	86	0.034	164
1.47	0.0017	104	0.385	145
1.49	0.0006	93	0.154	88
1.51	0.0002	98	0.067	141
1.53	0.00011	89	0.036	212
1.55	0.00013	94	0.072	191
1.57	0.00022	84	0.043	173
1.60	0.0003	98	0.047	171
1.61	0.0029	73	0.517	189
1.71	0.0054	108	1.139	111
1.72	0.005	110	2.5575	147
1.73	3.32	79	30	1
1.74	0.0054	103	5.9	123
1.75	0.0036	87	0.302	176
2.0(ii)	0.0011	99	0.456	193
6.0(ii)	0.0005	103	0.109	268
7.0	0.00017	83	0.138	153
8.0	0.0046	101	2.384	129
9.0(iv)	0.0004	96	0.086	127

Rat fundus contractility assay

Male Sprague Dawley rats (180-250g) were culled by cervical dislocation and the fundus was removed. Each fundus was placed on a Krebs Henseleit (KH) buffer soaked dissection dish and cut along the long curvature to form a flattened sheet that was pinned in each corner. Four adjacent longitudinal strips (10 x 3 mm) were cut and the mucosa removed by sharp dissection. Each muscle strip was mounted in a 10ml organ bath containing oxygenated KH at 37°C. Each strip was connected to an isometric force transducer, calibrated initially using a 5g weight. The signal (g tension) was amplified and responses recorded by a Powerlab data capture system, connected to a computer running Labchart software (version 5.0). Tissues were placed under 1g tension for an equilibration period of 30 min or until the baseline tension had stabilised. Carbachol (CCh, 100nM) was then administered to establish the maximum contractile response of each preparation. Tissues were washed thoroughly and left for 30 min to re-equilibrate. Next, the muscle strips underwent electrical field stimulation (EFS). Maximal EFS pulse trains of 12V, 5Hz, 0.1msec pulse width, for 2 sec every 60 sec were applied until consistent electrically-stimulated phasic contractions were recorded. The voltage was then reduced in 1V increments until a consistent submaximal (EC_{50-75}) EFS response was observed. Ghrelin (100nM) was administered and left until a maximum response was obtained. Tissues were then washed thoroughly and left for 30 min. Once the EFS-induced contraction had re-stabilised, cumulative additions (10nM-10μM) of each test compound were administered. Individual responses were calculated by determining the peak of the EFS-induced contraction minus the baseline. The maximal increase in the EFS response in the presence of ghrelin was then calculated (defined as 100%) and compound induced effects expressed relative to the ghrelin response. The mean EC50 value for compounds was generated from data obtained on stomach preparations from at least 3 different animals.

The following Table 5 lists the EC_{50} values of some of the compounds disclosed herein as determined in the above rat fundus contractility assay.

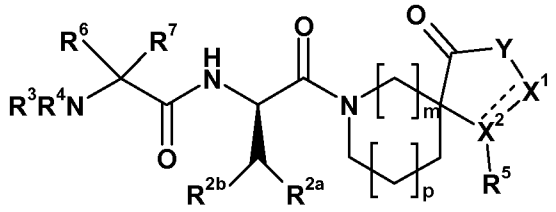
Table 5

Ex.	EC50/nM	Emax/%
1.0(i)	1700	104
1.0(ii)	13	66
1.2	7.5	100
1.5	35	80
1.6	373	70
1.11	24	99

1.15	36	123
1.16	13	124
1.17	137	113
1.18	148	117
1.19	23	124
1.20	393	39
1.21	84	81
1.29	48	100
1.32	19	109
1.33	84	131
1.34	68	115
1.40	59	117
2.0(ii)	17	63
2.0(iii)	70	70
3.0(ii)	15	85

The following are further embodiments of the invention.

Embodiment 1: A compound of formula (I)



(I)

wherein

---- is a single bond or a double bond;

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH); or

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is N; or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH); or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is N; or

X^1 is N and X^2 is C; wherein the bond between X^1 and X^2 is a double bond if X^1 is N and X^2 is C;

n is 0 or 1;

R^{x1} is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl;

m is 1 and p is 0; or

m is 1 and p is 1; or

m is 2 and p is 1;

Y is NR^1 or O;

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4} haloalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl, -C_{1-4}alkyl-5-6 membered heteroaryl, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl;

wherein the 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl;

R^{1a} and R^{1b} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{1-6}haloalkyl; or R^{1a} and R^{1b} together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring containing 0, 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur;

R^{2a} is selected from

(i) –A-phenyl;

(ii) –A-5-6 membered heteroaryl;

(iii) –A-4-6 membered heterocyclyl;

(iv) –A-C_{5-6}cycloalkyl;

(v) –D-8-10 membered fused bicyclic ring system;

wherein the phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

A is selected from a bond, –($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-O-, -O-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-S-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-S(O)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-$S(O)_2$-, -S-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -S(O)-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -$S(O)_2$-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -NR^{A3}-($CR^{A1}R^{A2}$)-, -($CR^{A1}R^{A2}$)-NR^{A3}- and -(CR^{A1})=(CR^{A1})-;

D is a bond, –O- or –($CR^{D1}R^{D2}$)-;

R^{A1}, R^{A2} and R^{A3} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{D1} and R^{D2} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{2b} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{3-6}cycloalkyl; or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring containing 0, 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur; which 4-6 membered heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}hydroxyalkyl and C_{1-6}haloalkyl;

R^5 is selected from phenyl, a 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl; which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Embodiment 2: A compound according to embodiment 1, wherein Y is NR^1.

Embodiment 3: A compound according to embodiment 1 or 2, wherein Y is NR^1 and R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4}alkyl and -C_{1-4}alkyl-5-6 membered heteroaryl, wherein the 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl, for example R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6} haloalkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$ and -C_{1-4}alkyl-5-6 membered heteroaryl, wherein the 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl.

Embodiment 4: A compound according to embodiment 3 wherein R^1 is selected from hydrogen, methyl, isopropyl, ethyl, 2,2-dimethyl-propyl, isobutyl, 2,2,2-trifluoroethyl, methylisoxazolylmethyl, oxazolylmethyl, -$(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$, -$(CH_2)C(O)O(CH_2)(CH_3)$ and -$(CH_2)C(O)O(CH_3)$, for example R^1 is selected from hydrogen, methyl, isopropyl, ethyl, 2,2-dimethyl-propyl, isobutyl, 2,2,2-trifluoroethyl, methylisoxazolylmethyl, oxazolylmethyl, and -$(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$, such as hydrogen or methyl.

Embodiment 5: A compound according to any one of embodiments 1 to 4, wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ or N, for example X^1 is$(CR^{x1}H)_n$.

Embodiment 6: A compound according to any one of embodiments 1 to 5, wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and n is 0 or 1, for example n is 1.

Embodiment 7: A compound according to embodiment 6, wherein R^{x1} is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl.

Embodiment 8: A compound according to embodiment 7, wherein R^{x1} is hydrogen.

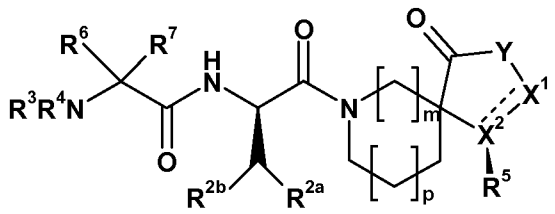
Embodiment 9: A compound according to any one of embodiments 1 to 8, wherein R^5 is selected from phenyl and a 5-6 membered heteroaryl, which phenyl or 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl.

Embodiment 10: A compound according to embodiment 9, wherein R^5 is selected from phenyl and pyridinyl, which phenyl or pyridinyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl.

Embodiment 11: A compound according to embodiment 10, wherein R^5 is selected from phenyl and pyridinyl, which phenyl or pyridinyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3, for example 1 or 2, substituents independently selected from fluoro, chloro and methyl.

Embodiment 12: A compound according to embodiment 11, wherein R^5 is phenyl, which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3, for example 1 or 2, substituents independently selected from fluoro, chloro and methyl, such as 4-fluoro, 4-chloro, 2-methyl, 4-methyl, 3,4-difluoro, 3,3-difluoro, particularly R^5 is unsubstituted phenyl or 4-fluorophenyl or 4-methylphenyl.

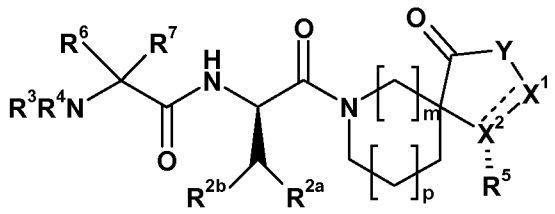
Embodiment 13: A compound according to any one of embodiments 1 to 12, wherein the compound is of formula (Ia)



(Ia),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

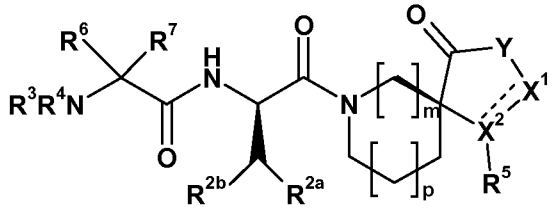
Embodiment 14: A compound according to any one of embodiments 1 to 12, wherein the compound is of formula (Ib)



(Ib),

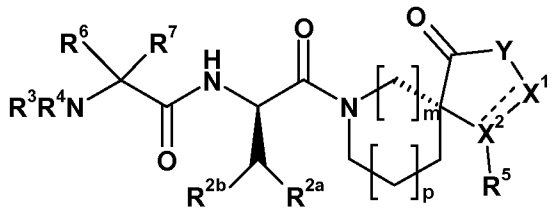
wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

Embodiment 15: A compound according to any one of embodiments 1 to 12, wherein the compound is of formula (Ic)



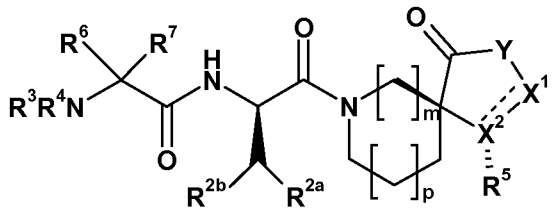
(Ic).

Embodiment 16: A compound according to any one of embodiments 1 to 12, wherein the compound is of formula (Id)



(Id).

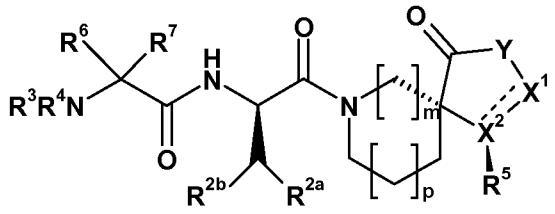
Embodiment 17: A compound according to any one of embodiments 1 to 12, wherein the compound is of formula (Ie)



(Ie),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

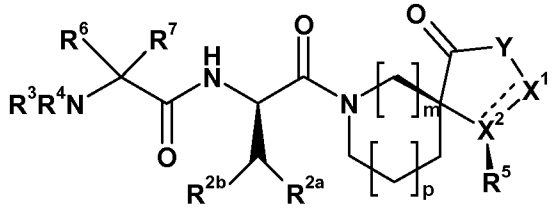
Embodiment 18: A compound according to any one of embodiments 1 to 12, wherein the compound is of formula (If)



(If),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH). The compound of formula (I) is particularly a compound of formula (If).

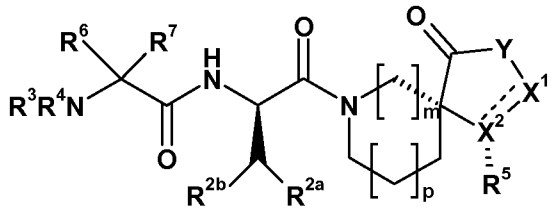
Embodiment 19: A compound according to any one of embodiments 1 to 12, wherein the compound is of formula (Ig)



(Ig),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

Embodiment 20: A compound according to any one of embodiments 1 to 12, wherein the compound is of formula (Ih)



(Ih),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

Embodiment 21: A compound according to any one of embodiments 1 to 20, wherein R^{2a} is selected from –A-phenyl, -A-5-6 membered heteroaryl, -A-4-6 membered heterocyclyl, -A-C_{5-6}cycloalkyl and a –D-8-10 membered fused bicyclic ring system, which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and halogen.

Embodiment 22: A compound according to embodiment 21, wherein R^{2a} is selected from –A-phenyl, -A-pyridyl, -A-tetrahydropyranyl, -A-cyclohexyl, -D-dihydroindenyl and –D-indolyl, which phenyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, cyclohexyl, dihydroindenyl and indolyl groups are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and halogen.

Embodiment 23: A compound according to any one of embodiments 1 to 22, wherein R^{2a} is –A-phenyl, -A-para-methylphenyl, -A-ortho-methylphenyl, -A-meta-methylphenyl, -A-meta-methoxyphenyl, -A-para-methoxyphenyl, -A-para-chlorophenyl, -A-para-fluorophenyl, -A-ortho,para-difluorophenyl, -A-meta,para-difluorophenyl, -A-cyclohexyl, -A-tetrahydro-2H-pyran-4-yl, -A-pyridin-2-yl, -A-pyridin-3-yl, -D-dihydroindenyl, -D-1H-indol-3-yl or -D-1-methyl-1H-indol-3-yl.

Embodiment 24: A compound according to embodiment 23, wherein R^{2a} is -A-phenyl.

Embodiment 25: A compound according to any one of embodiments 1 to 24, wherein -A- is selected from $–(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})$-, $-O-(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})-O$-, $-S-(CR^{A1}R^{A2})$-, and $-(CR^{A1})=(CR^{A1})$-, and R^{A1}, R^{A2} are both hydrogen, particularly –A- is $–O-CH_2$.

Embodiment 26: A compound according to any one of embodiments 1 to 25, wherein –D- is a bond.

Embodiment 27: A compound according to any one of embodiments 1 to 26, wherein R^{2b} is hydrogen or methyl.

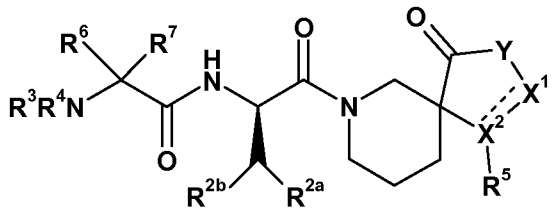
Embodiment 28: A compound according to any one of embodiments 1 to 27, wherein R^{2b} is hydrogen.

Embodiment 29: A compound according to any one of embodiments 1 to 28, wherein R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl, such as methyl, particularly R^3 and R^4 are both hydrogen.

Embodiment 30: A compound according to any one of embodiments 1 to 29, wherein R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl and C_{1-6}hydroxyalkyl, such as C_{1-6}alkyl and C_{1-6}hydroxyalkyl.

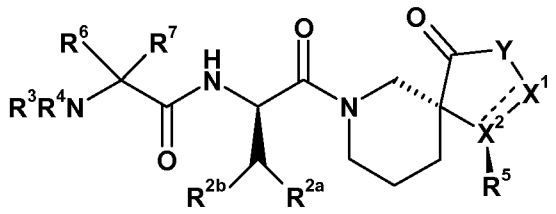
Embodiment 31: A compound according to embodiment 30, wherein R^6 and R^7 are both methyl.

Embodiment 32: A compound according to any one of embodiments 1 to 31, wherein m is 1 and p is 1, particularly the compound of formula (I) is:



where X^1, X^2, Y, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and ---- are as defined according to any one of embodiments 1 to 31.

Embodiment 33: A compound according to embodiment 32, wherein the compound of formula (I) is:



where X^1, X^2, Y, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and ---- are as defined according to any one of embodiments 1 to 31.

Embodiment 34: A compound according to embodiment 1, wherein the compound is selected from

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(Benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino) propanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(3-methoxybenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[2-(2,2-dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3-oxo-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[4-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-oxo-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-ethyl]-2-methyl propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-o-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(4-chlorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(cyclohexylmethoxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-1-(4-ethoxy-benzyloxy methyl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(3,4-difluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(2,4-difluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(3-methoxybenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(2,4-difluorobenzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(3,5-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(3,4-difluorobenzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-(1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)butan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-(oxazol-2-ylmethyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(2-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;

N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(3-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-4-cyclohexyl-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(2-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;
2-amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpent-4-en-2-yl)propanamide;
2-amino-N-((S)-3-(benzylthio)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-3-(pyridin-2-ylmethoxy)propan-2-yl)propanamide;
2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(1-oxo-4-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylbutanamide;
N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;
2-Amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-yl)propanamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Embodiment 35: A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound or salt according to any one of embodiments 1 to 34 and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

Embodiment 36: A combination comprising a therapeutically effective amount of the compound or salt according to any one of embodiments 1 to 34 and one or more therapeutically active co-agents.

Embodiment 37: A combination of embodiment 34, wherein said combination is a pharmaceutical combination.

Embodiment 38: A method of modulating ghrelin receptor activity in a subject, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to any one of embodiments 1 to 34.

Embodiment 39: A method of treating a disorder or a disease in a subject mediated by the ghrelin receptor, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to any one of embodiments 1 to 34.

Embodiment 40: A method in accordance to embodiment 38 or 39, wherein the disorder or the disease is selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis, comprising the step of administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of the first, second or third aspect as defined herein.

Embodiment 41: A compound according to any one of embodiments 1 to 34, for use as a medicament.

Embodiment 42: A compound according to any one of embodiments 1 to 34, for use in the treatment of a disease or disorder mediated by the ghrelin receptor.

Embodiment 43: A compound for use according to embodiment 42 wherein the treatment of a disease or disorder is selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis.

Embodiment 44: Use of a compound according to any one of embodiments 1 to 34 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease mediated by the ghrelin receptor.

Embodiment 45: Use of a compound according to any one of embodiments 1 to 34, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease selected from

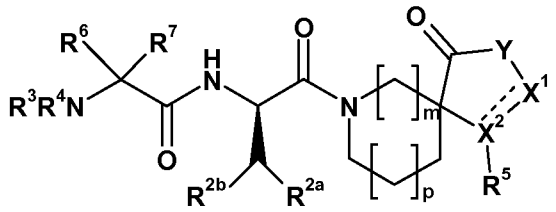
gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis.

Embodiment 46: Pharmaceutical composition for treating a disease or disorder mediated by the ghrelin receptor comprising a compound according to any one of embodiments 1 to 34 as an active ingredient.

Embodiment 47: A pharmaceutical composition according to embodiment 46, wherein said disease or disorder is selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis.

Embodiment 48: A pharmaceutical composition according to embodiment 46 or 47, wherein said compound is selected from the compounds of embodiment 34.

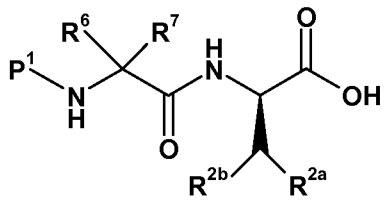
Embodiment 49: A process of manufacturing a compound of formula (I) or a salt thereof in accordance to the definition of embodiment 1,



(I)

wherein compounds of formula (I) are as defined in embodiment 1,

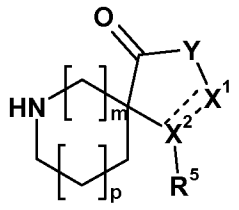
comprising reacting a compound of formula (II)



(II)

wherein R^{2a}, R^{2b}, R^6, R^7 are defined as in embodiment 1, and P^1 represents a suitable protection group, for example a BOC (*tert*-butoxy carbonyl) group,

in a suitable solvent such as DMF in the presence of a suitable amide coupling reagent, for example ®T3P, and a suitable base such as DIPEA with a compound of formula (III)



(III)

wherein R^5, X^1, X^2, m, p and Y are defined as in embodiment 1,

at a suitable temperature such as room temperature,

followed by the removal of the protection group P^1 so as to obtain a compound of formula (I).

Embodiment 50: A crystalline form I of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Embodiment 51: The crystalline form according to embodiment 50, characterised by a X-ray diffraction pattern comprising four 2θ values selected from the group consisting of 8.493 ± 0.2º, 15.574 ± 0.2º, 19.339± 0.2º, 20.842 ± 0.2º at a temperature of about 22ºC.

Embodiment 52: A crystalline form of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt having a X-ray diffraction spectrum substantially the same as the X-ray diffraction spectrum shown in Fig. 1.

Embodiment 53: A crystalline form of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt having a thermo gravimetric analysis (TGA) diagram substantially the same as that shown in Fig. 5.

Embodiment 54: A crystalline form II of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Embodiment 55: The crystalline form according to embodiment 54, characterised by a X-ray diffraction pattern comprising four 2θ values selected from the group consisting of 8.383 ± 0.2º, 11.724 ± 0.2º, 17.918 ± 0.2º, 19.237 ± 0.2º at a temperature of about 22ºC.

Embodiment 56: A crystalline form of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-

malate salt having a X-ray diffraction spectrum substantially the same as the X-ray diffraction spectrum shown in Fig. 2.

Embodiment 57: A crystalline form of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt having a thermo gravimetric analysis (TGA) diagram substantially the same as that shown in Fig. 6.

Embodiment 58: A crystalline form III of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Embodiment 59: The crystalline form according to embodiment 58, characterised by a X-ray diffraction pattern comprising four 2θ values selected from the group consisting of 10.084 ± 0.2º, 16.209 ± 0.2º, 20.166 ± 0.2º, 22.325 ± 0.2º at a temperature of about 22ºC.

Embodiment 60: A crystalline form of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt having a X-ray diffraction spectrum substantially the same as the X-ray diffraction spectrum shown in Fig. 3.

Embodiment 61: A crystalline form of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt having a thermo gravimetric analysis (TGA) diagram substantially the same as that shown in Fig. 7.

Embodiment 62: A crystalline form IV of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt.

Embodiment 63: The crystalline form according to embodiment 62, characterised by a X-ray diffraction pattern comprising four 2θ values selected from the group consisting of 10.039 ± 0.2º, 16.169 ± 0.2º, 17.333 ± 0.2º, 20.130 ± 0.2º at a temperature of about 22ºC.

Embodiment 64: A crystalline form of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-

malate salt having a X-ray diffraction spectrum substantially the same as the X-ray diffraction spectrum shown in Fig. 4.

Embodiment 65: A crystalline form of 2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-((4S,5R)-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide L-malate salt having a thermo gravimetric analysis (TGA) diagram substantially the same as that shown in Fig. 8.

Embodiment 66: A crystalline form I of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt.

Embodiment 67: The crystalline form according to embodiment 66, characterised by a X-ray diffraction pattern comprising four 2θ values selected from the group consisting of 7.269 ± 0.2º, 9.550 ± 0.2º, 17.831 ± 0.2º, 20.723 ± 0.2º at a temperature of about 22ºC.

Embodiment 68: A crystalline form of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt having a X-ray diffraction spectrum substantially the same as the X-ray diffraction spectrum shown in Fig. 11.

Embodiment 69: A crystalline form of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt having a thermo gravimetric analysis (TGA) diagram substantially the same as that shown in Fig. 13.

Embodiment 70: A crystalline form II of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt.

Embodiment 71: The crystalline form according to embodiment 70, characterised by a X-ray diffraction pattern comprising four 2θ values selected from the group consisting of 16.054 ± 0.2º, 20.312 ± 0.2º, 23.531 ± 0.2º, 26.532 ± 0.2º at a temperature of about 22ºC.

Embodiment 72: A crystalline form of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt

having a X-ray diffraction spectrum substantially the same as the X-ray diffraction spectrum shown in Fig. 12.

Embodiment 73: A crystalline form of 2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide L-malate salt having a thermo gravimetric analysis (TGA) diagram substantially the same as that shown in Fig. 14.

Embodiment 74: A crystalline form I of 2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[(4S,5R)-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4,5]dec-7-yl]-2-oxoethyl}2-methylpropionamide L-malate salt.

Embodiment 75: The crystalline form according to embodiment 74, characterised by a X-ray diffraction pattern comprising four 2θ values selected from the group consisting of 8.767 ± 0.2º, 12.998 ± 0.2º, 17.354 ± 0.2º, 19.847 ± 0.2º at a temperature of about 22ºC.

Embodiment 76: A crystalline form of 2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[(4S,5R)-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4,5]dec-7-yl]-2-oxoethyl}2-methylpropionamide L-malate salt having a X-ray diffraction spectrum substantially the same as the X-ray diffraction spectrum shown in Fig. 8.

Embodiment 77: A crystalline form of 2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[(4S,5R)-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4,5]dec-7-yl]-2-oxoethyl}2-methylpropionamide L-malate salt having a thermo gravimetric analysis (TGA) diagram substantially the same as that shown in Fig. 9.

Embodiment 78: A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to any of embodiments 50 to 53 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Embodiment 79: A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to any of claims 54 to 57 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Embodiment 80: A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to any of claims 58 to 61 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Embodiment 81: A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to any of claims 62 to 65 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

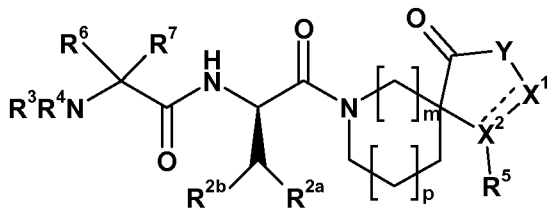
Embodiment 82: A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to any of claims 66 to 69 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Embodiment 83: A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to any of claims 70 to 73 and a pharmaceutically acceptable carried or diluent.

Embodiment 84: A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to any of claims 74 to 77 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Claims

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein

---- is a single bond or a double bond;

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH); or

X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is N; or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH); or

X^1 is NR^{x1} and X^2 is N; or

X^1 is N and X^2 is C; wherein the bond between X^1 and X^2 is a double bond if X^1 is N and X^2 is C;

n is 0 or 1;

R^{x1} is selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl;

m is 1 and p is 0; or

m is 1 and p is 1; or

m is 2 and p is 1;

Y is NR^1 or O;

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkylC(O)OC_{1-4} haloalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl, -C_{1-4}alkyl-5-6 membered heteroaryl, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl;

wherein the 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl;

R^{1a} and R^{1b} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{1-6}haloalkyl; or R^{1a} and R^{1b} together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring containing 0, 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur;

R^{2a} is selected from

(i) –A-phenyl;

(ii) –A-5-6 membered heteroaryl;

(iii) –A-4-6 membered heterocyclyl;

(iv) –A-C_{5-6}cycloalkyl;

(v) –D-8-10 membered fused bicyclic ring system;

wherein the phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, C_{5-6}cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

A is selected from a bond, $–(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-O-, -O-$(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-S-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-S(O)-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-$S(O)_2$-, -S-$(CR^{A1}R^{A2})$-, -S(O)-$(CR^{A1}R^{A2})$-, -$S(O)_2$-$(CR^{A1}R^{A2})$-, $-NR^{A3}$-$(CR^{A1}R^{A2})$-, $-(CR^{A1}R^{A2})$-NR^{A3}- and $-(CR^{A1})=(CR^{A1})$-;

D is a bond, –O- or $–(CR^{D1}R^{D2})$-;

R^{A1}, R^{A2} and R^{A3} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{D1} and R^{D2} are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and halogen;

R^{2b} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

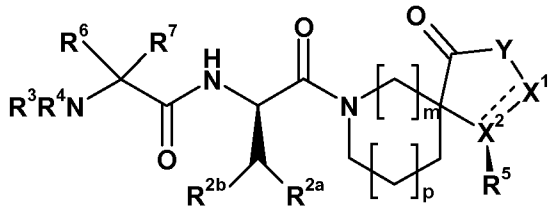
R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{3-6}cycloalkyl; or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring containing 0, 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur; which 4-6 membered heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogen substituents;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}hydroxyalkyl and C_{1-6}haloalkyl;

R^5 is selected from phenyl, a 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl; which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, C_{3-6}cycloalkyl and 4-6 membered heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}haloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

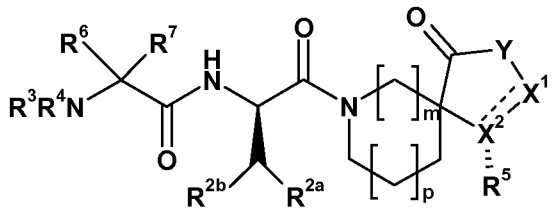
2. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (Ia)



(Ia),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

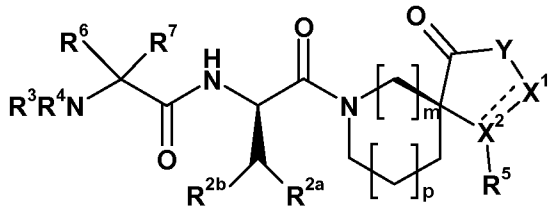
3. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (Ib)



(Ib),

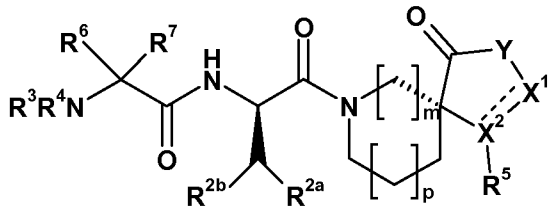
wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

4. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (Ic)



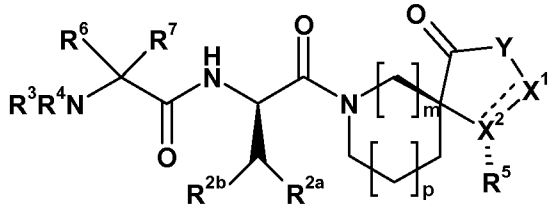
(Ic).

5. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (Id)



(Id).

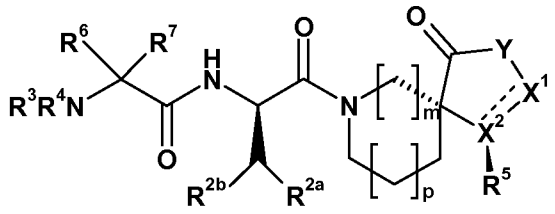
6. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (Ie)



(Ie),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

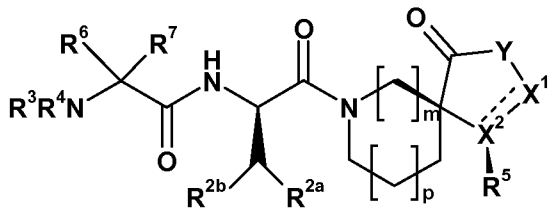
7. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (If)



(If),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

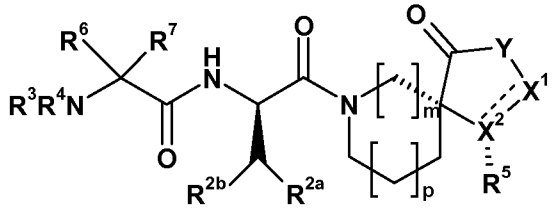
8. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (Ig)



(Ig),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

9. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (Ih)



(Ih),

wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and X^2 is (CH) or X^1 is NR^{x1} and X^2 is (CH).

10. The compound according to any one of claims 1 to 9, wherein Y is NR^1.

11. The compound according to any one of claims 1 to 10, wherein Y is NR^1 and R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6} haloalkyl, -C_{1-4}alkylC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, -C_{1-4} alkylC(O)OC_{1-4}alkyl,and -C_{1-4}alkyl-5-6 membered heteroaryl, wherein the 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl.

12. The compound according to any one of claims 1 to 11, wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$.

13. The compound according to any one of claims 1 to 4, wherein X^1 is $(CR^{x1}H)_n$ and n is 1.

14. The compound according to any one of claims 1 to 13, wherein R^5 is selected from phenyl and a 5-6 membered heteroaryl, which phenyl or 5-6 membered heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen and C_{1-6}alkyl.

15. The compound according to any one of claims 1 to 14, wherein R^{2a} is selected from –A-phenyl, -A-5-6 membered heteroaryl, -A-4-6 membered heterocyclyl, -A-C_{5-6} cycloalkyl and a –D-8-10 membered fused bicyclic ring system, which phenyl, 5-6 membered heteroaryl, 4-6 membered heterocyclyl, -A-C_{5-6} cycloalkyl and 8-10 membered fused bicyclic ring

system are unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy and halogen.

16. The compound according to any one of claims 1 to 15, wherein R^3 and R^4 are both hydrogen.

17. The compound according to any one of claims 1 to 16, wherein R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{1-6}hydroxyalkyl.

18. A compound according to claim 1, which is selected from
2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;
2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-Amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-Amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl propanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza spiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
N-((2R)-3-(Benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino) propanamide;
2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-Amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-ethyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(3-methoxybenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[2-(2,2-dimethly-propyl)-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3-oxo-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-{(R)-1-benzyloxymethyl-2-[4-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-2-oxo-ethyl}-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-2,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-oxo-2-(1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-ethyl]-2-methyl propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-o-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(4-chlorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(cyclohexylmethoxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(3-methyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,7-triazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-3-phenyl-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

N-((2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-(2-isopropyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-amino-2-methylpropanamide;

2-Amino-N-[(R)-1-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl]-1-(4-ethoxy-benzyloxy methyl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(3,4-difluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-Amino-N-[(R)-1-(2,4-difluoro-benzyloxymethyl)-2-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-7-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methyl-propionamide;

2-amino-N-((2R)-3-(3-methoxybenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-N-((2R)-3-(2,4-difluorobenzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(3,5-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(3,4-difluorobenzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-1-(4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-(1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)butan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-(oxazol-2-ylmethyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(2-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;
N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(3-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpentan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((2R)-4-cyclohexyl-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;

2-amino-2-methyl-N-((2R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(2-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)propanamide;
2-amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-5-phenylpent-4-en-2-yl)propanamide;
2-amino-N-((S)-3-(benzylthio)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylpropanamide;
N-((2R)-3-(4-fluorobenzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;
2-amino-N-((2R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-p-tolyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxobutan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxo-3-(pyridin-2-ylmethoxy)propan-2-yl)propanamide;
2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(1-oxo-4-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)propan-2-yl)-2-methylpropanamide;
2-amino-N-((R)-3-(benzyloxy)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1-oxopropan-2-yl)-2-methylbutanamide;
N-((2R)-1-(4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-3-(4-methylbenzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-2-methyl-2-(methylamino)propanamide;
2-Amino-2-methyl-N-((R)-1-(2-methyl-1-oxo-4-phenyl-2,7-diazaspiro [4.5]decan-7-yl)-1-oxo-4-phenoxybutan-2-yl)propanamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound or salt according to any one of claims 1 to 18 and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

20. A combination comprising a therapeutically effective amount of the compound or salt according to any one of claims 1 to 18 and one or more therapeutically active co-agents.

21. A method of treating a disorder or a disease in a subject mediated by the ghrelin receptor, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound or salt according to any one of claims 1 to 18.

22. A compound or salt according to any one of claims 1 to 18, for use as a medicament.

23. A compound or salt according to any one of claims 1 to 18, for use in the treatment of a disorder or a disease mediated by the ghrelin receptor.

24. A compound or salt according to any one of claims 1 to 18, for use in the treatment of a disorder or a disease selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis.

25. Use of a compound or salt according to any one of claims 1 to 18 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or a disease selected from gastroparesis (e.g. of diabetic, idiopathic or surgical origin), ileus (including post-operative ileus as well as ileus of drug-induced, ischemic, infectious and inflammatory origin), functional dyspepsia, short bowel syndrome, constipation such as associated with the hypomotility phase of irritable bowel syndrome (IBS), chronic intestinal pseudo-obstruction, delayed gastric emptying associated with wasting conditions, GERD, gastric ulcers and Crohn's disease, and emesis.

Figures

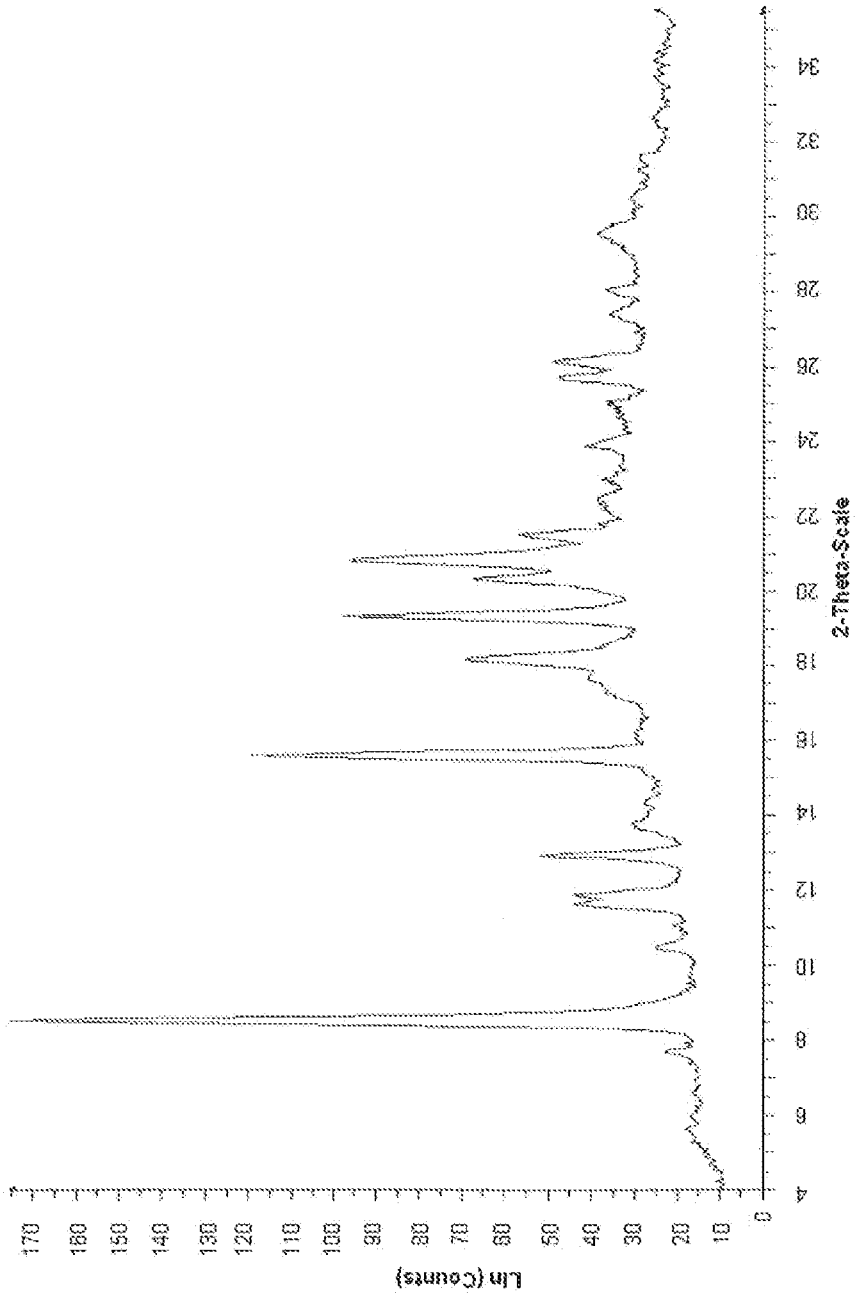


Figure 1

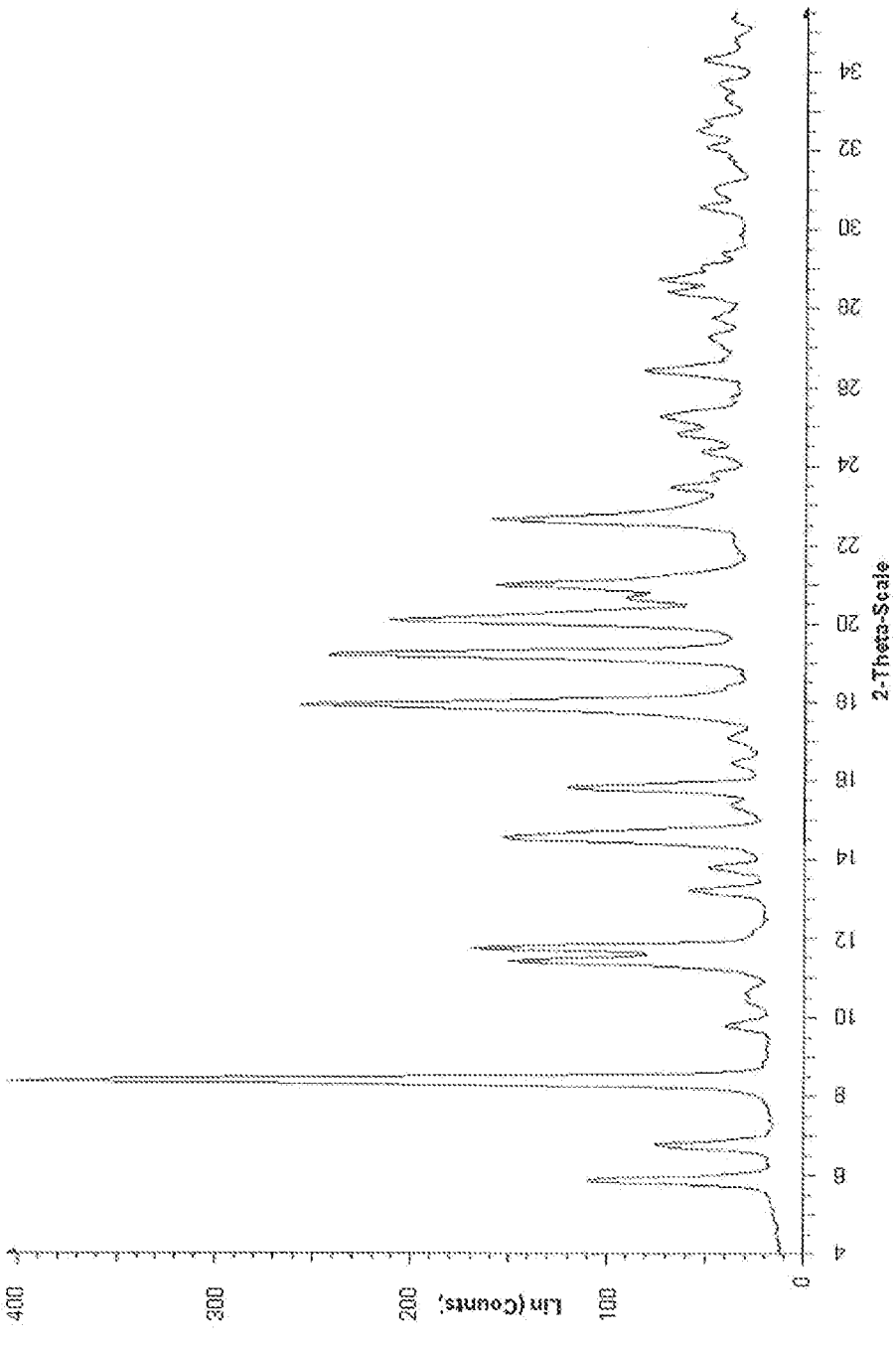

Lin (Counts)
400
300
200
100
0
4
6
8
10
12
14
18
20
22
24
28
30
32
34
2-Theta-Scale

Figure 2

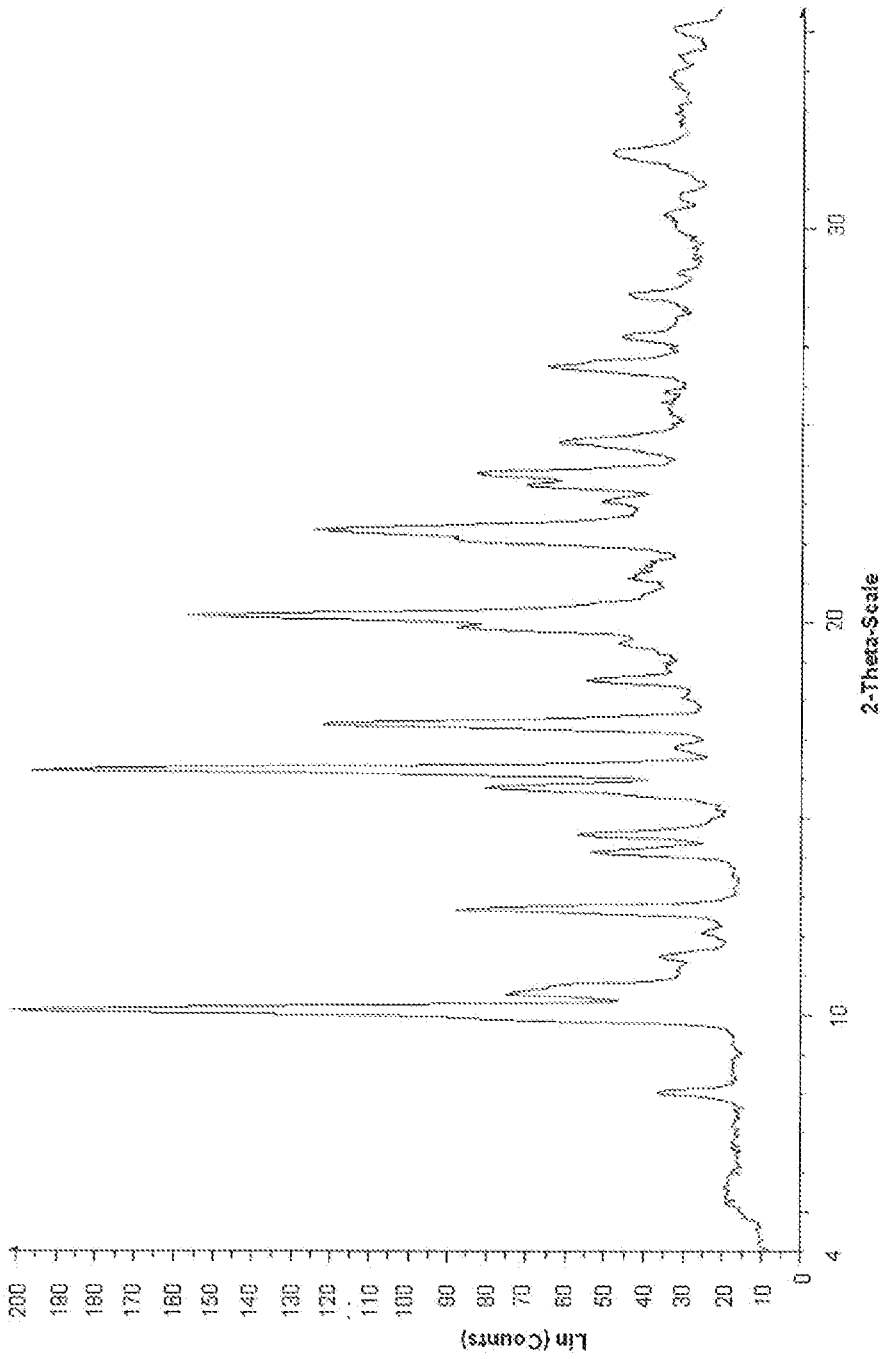

Lin (Counts)
2-Theta-Scale
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4
10
20
30

Figure 3

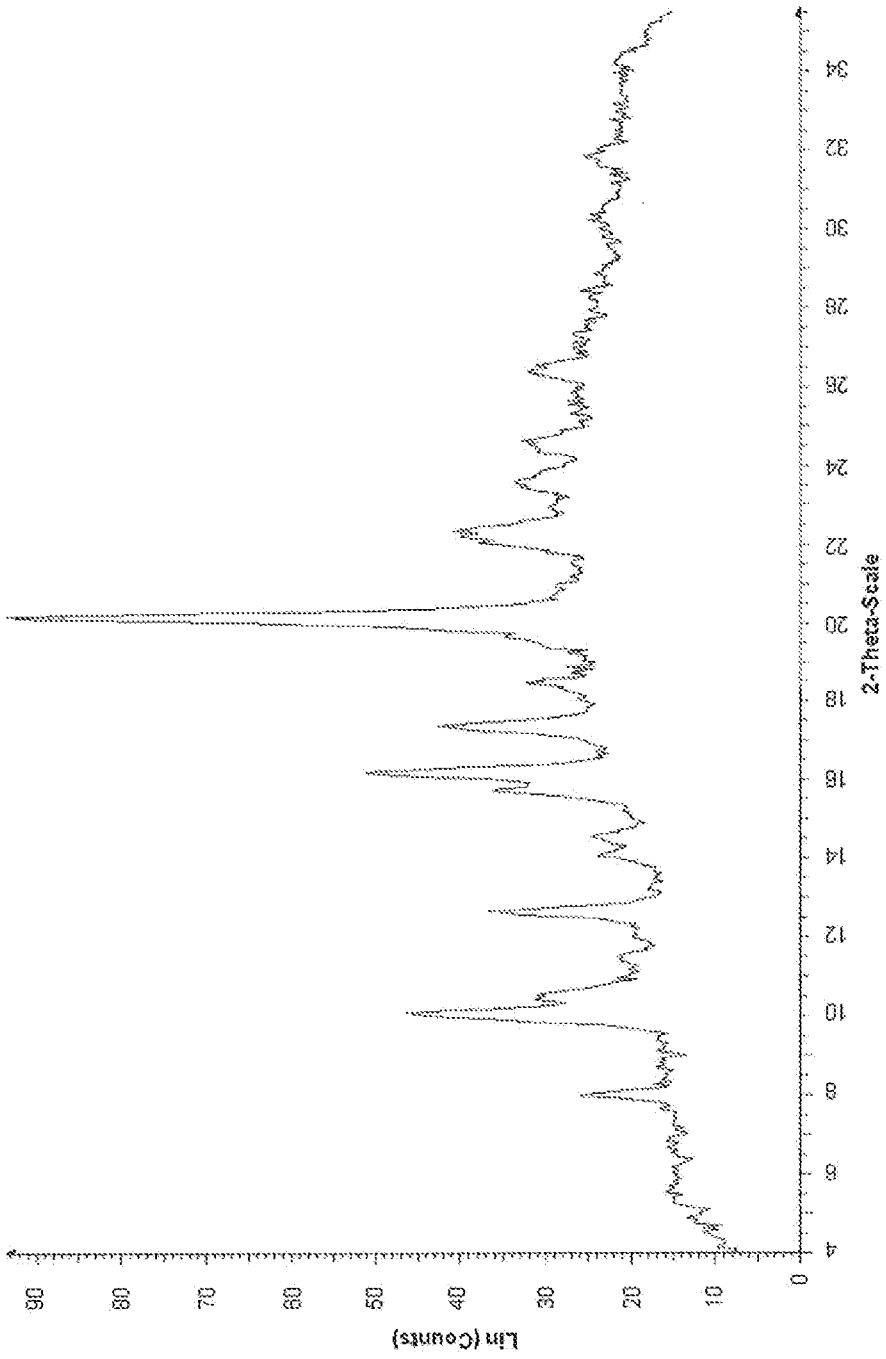

Lin (Counts)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
2-Theta-Scale
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34

Figure 4

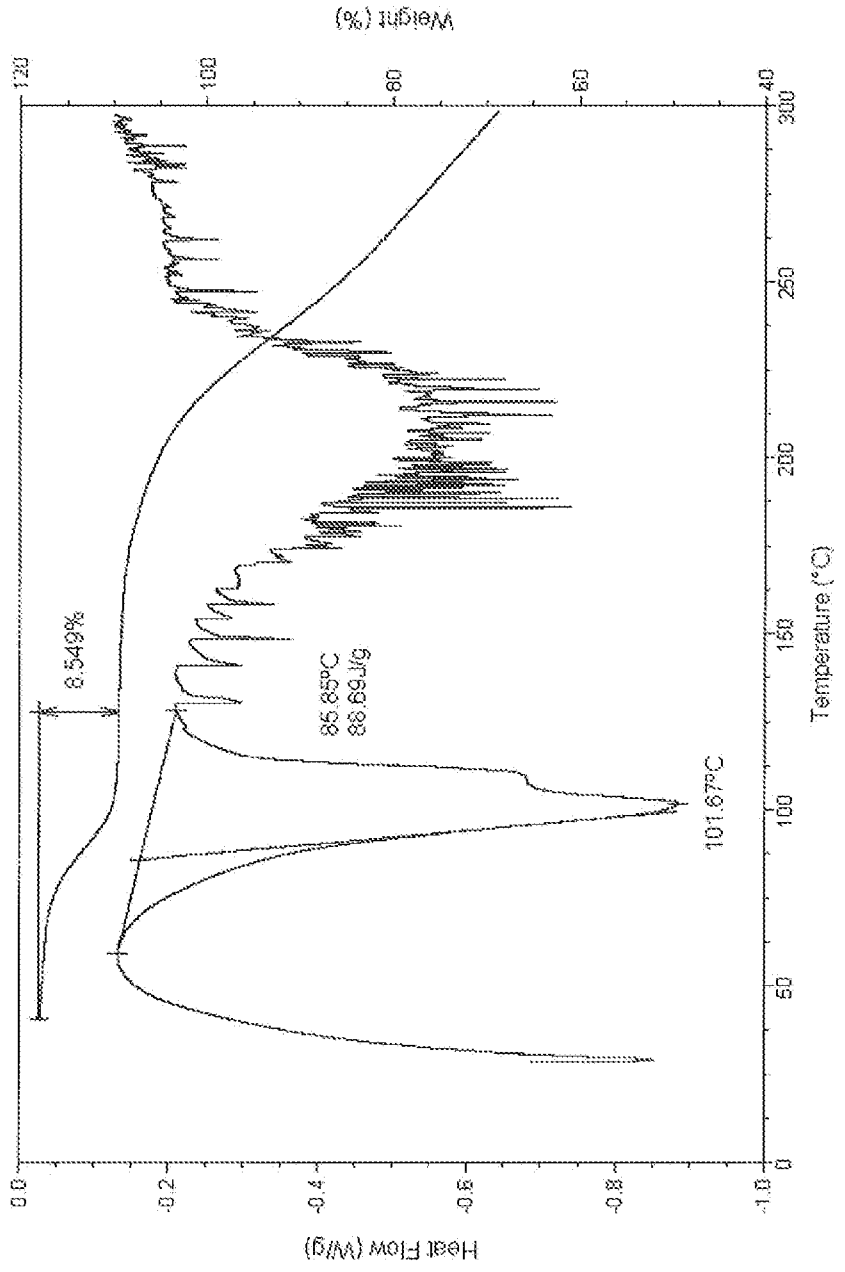

Weight (%)
120
100
80
60
40
8.549%
85.85°C
88.69J/g
101.67°C
Heat Flow (W/g)
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
0
50
100
150
200
250
300
Temperature (°C)

Figure 5

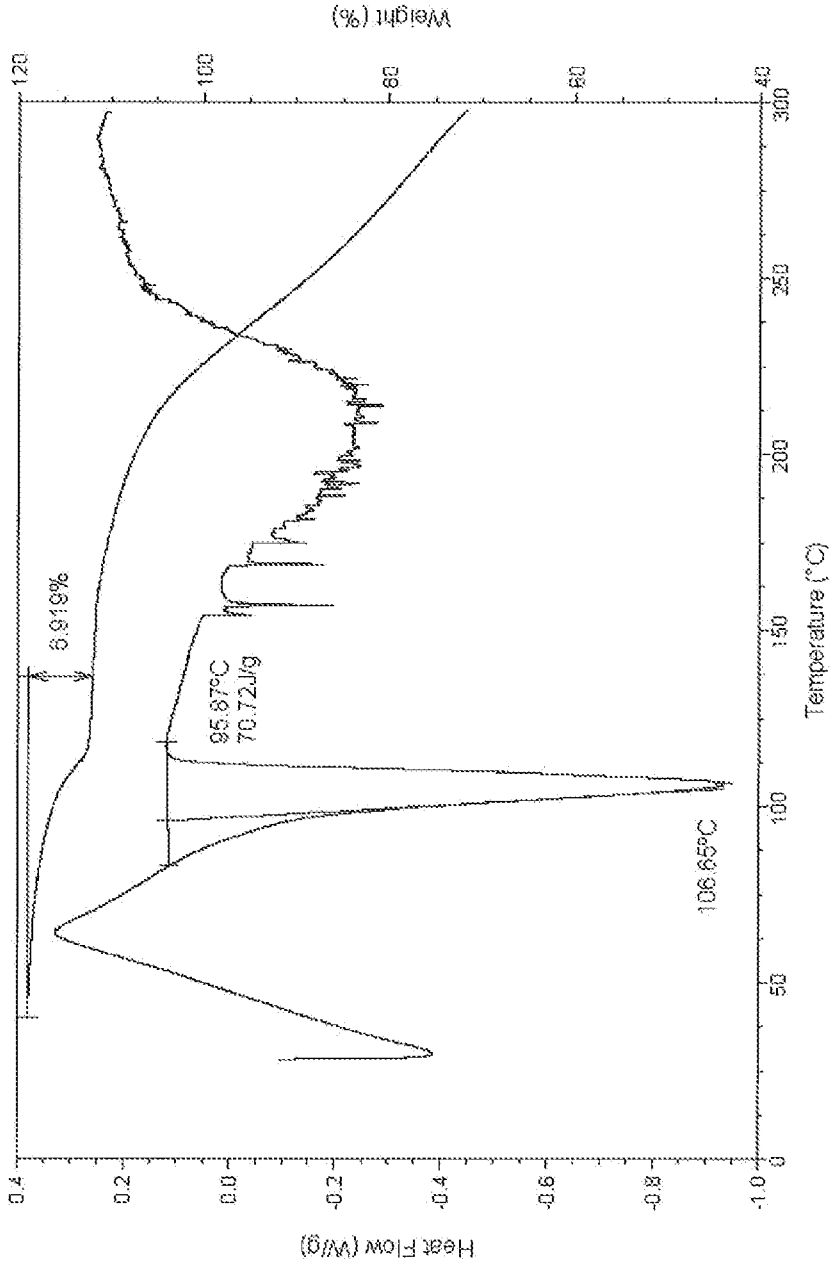

Weight (%)
120
100
80
60
40
8.919%
95.87°C
70.72J/g
106.65°C
Heat Flow (W/g)
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
0
50
100
150
200
250
300
Temperature (°C)

Figure 6

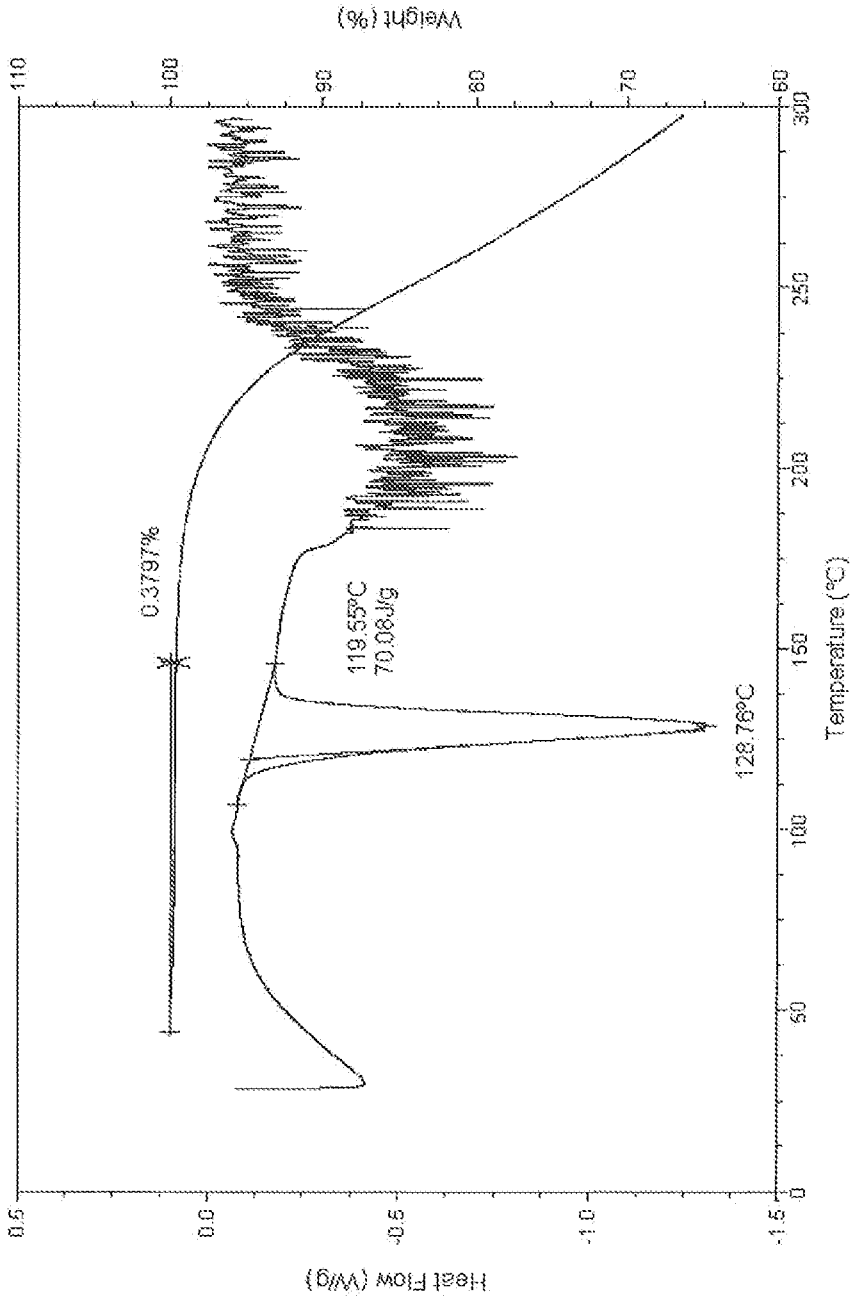

Weight (%)
110
100
90
80
70
60
0.3797%
119.55°C
70.08J/g
128.76°C
Temperature (°C)
0
50
100
150
200
250
300
Heat Flow (W/g)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5

Figure 7

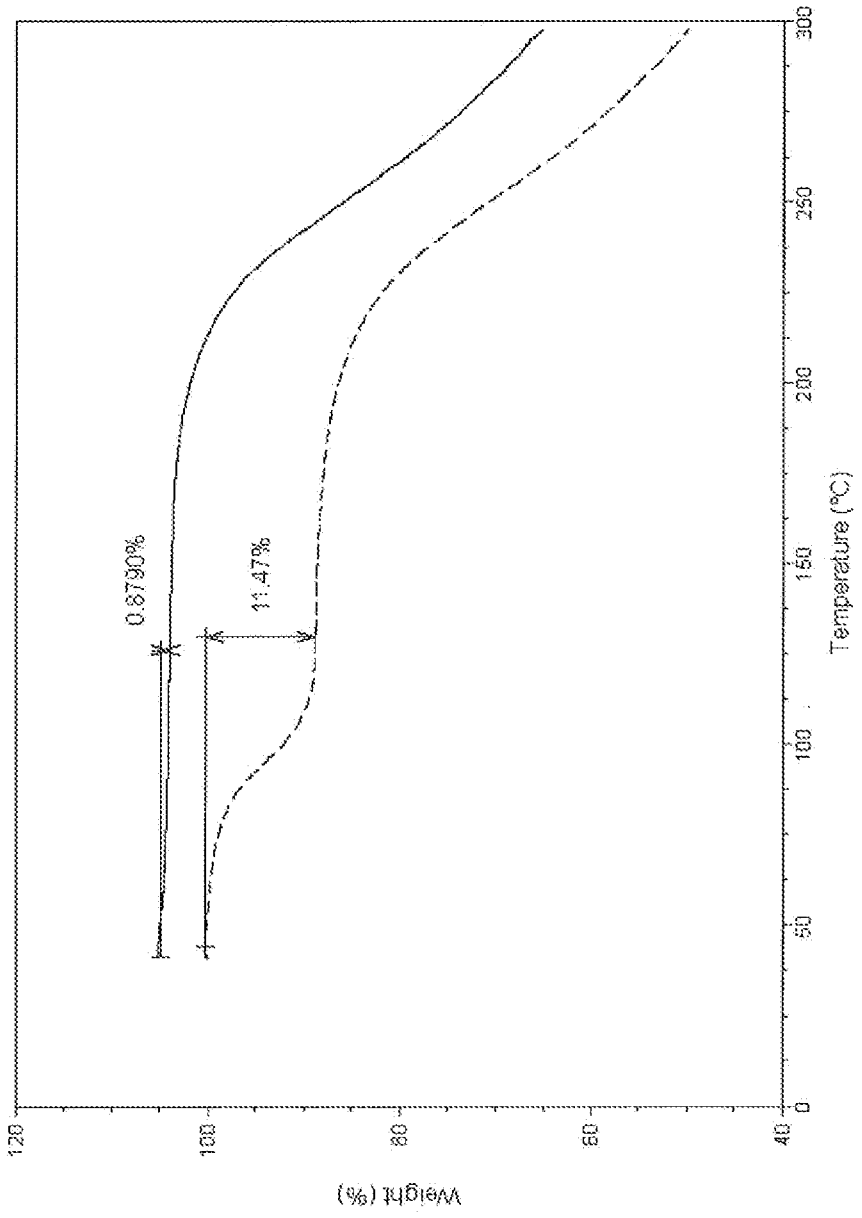

0.8790%
11.47%
Weight (%)
Temperature (°C)
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300

Figure 8

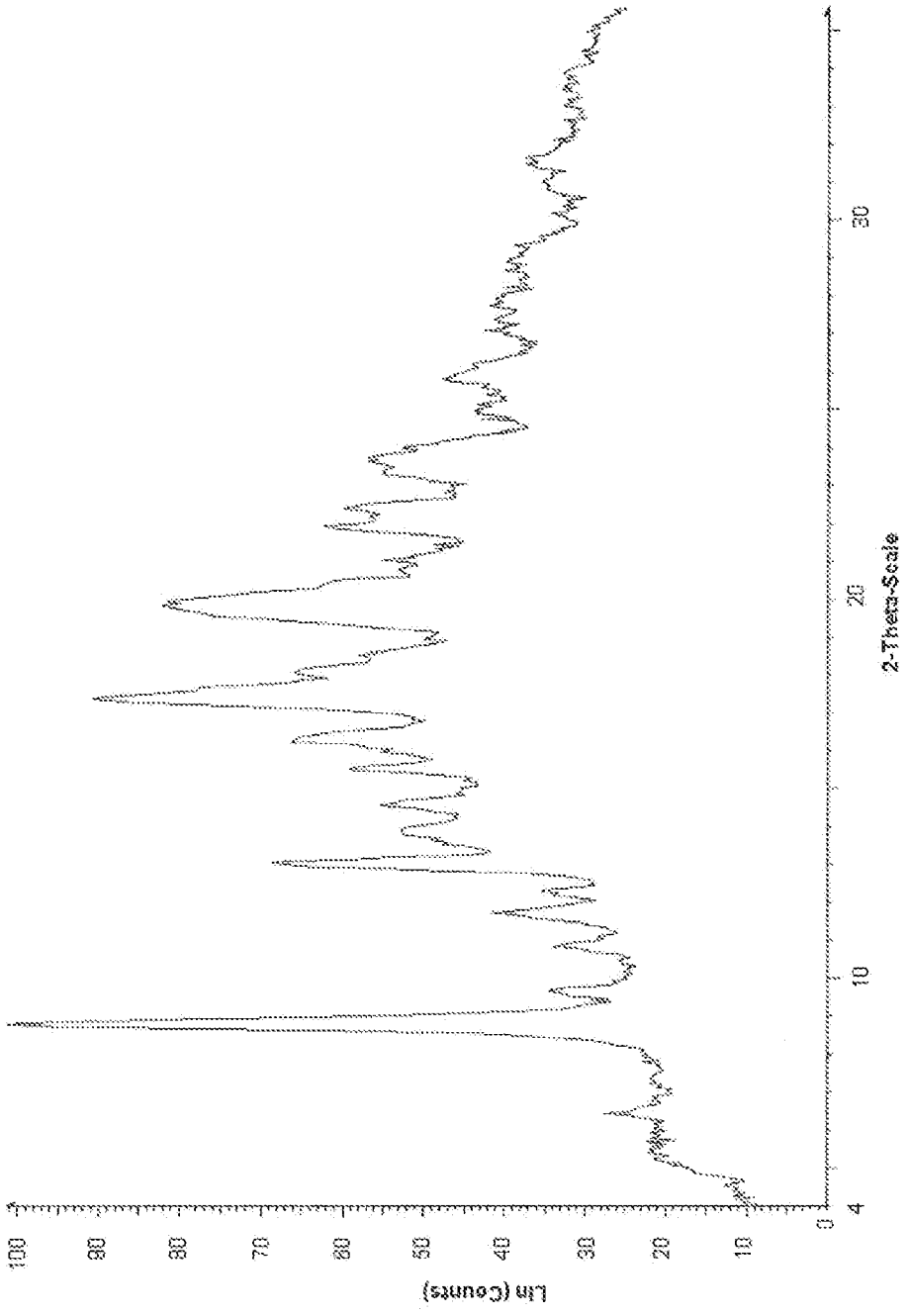


Figure 9

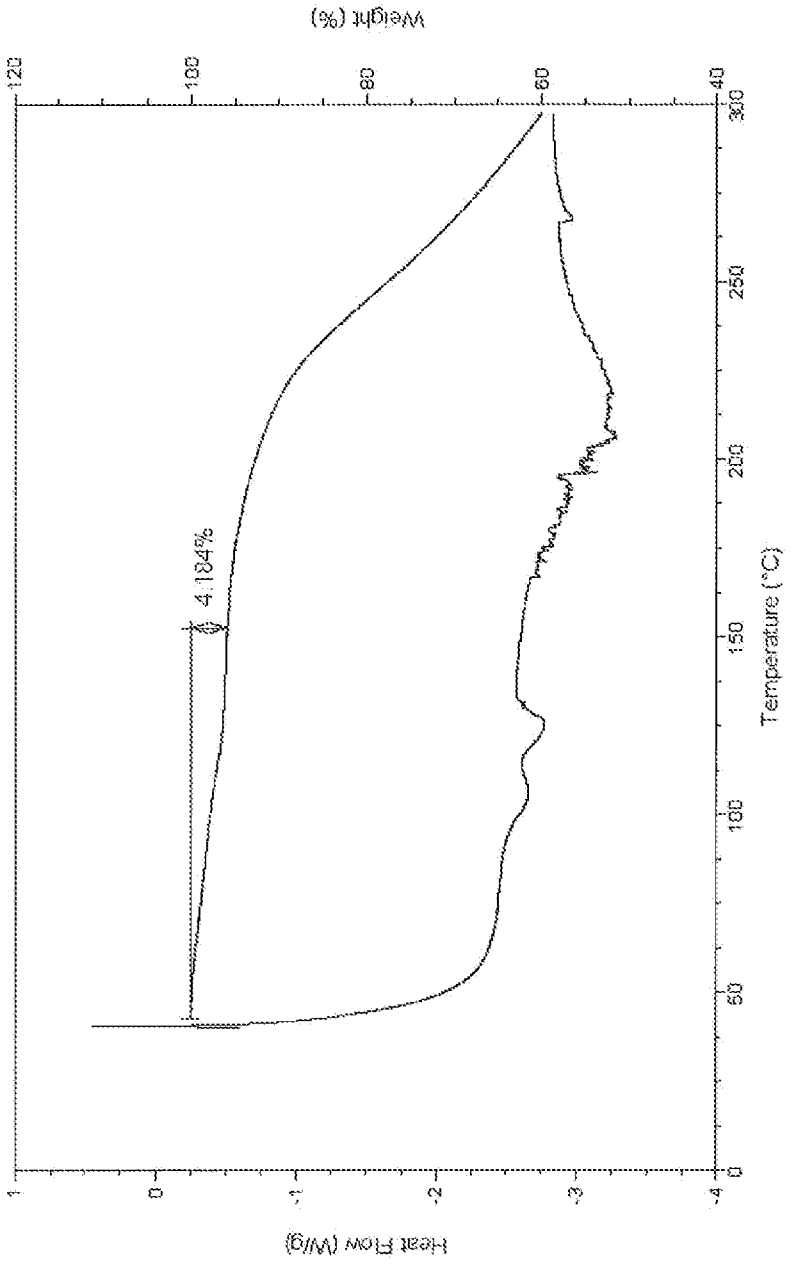

Weight (%)
120
100
80
60
40
4.184%
Heat Flow (W/g)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300
Temperature (°C)

Figure 10

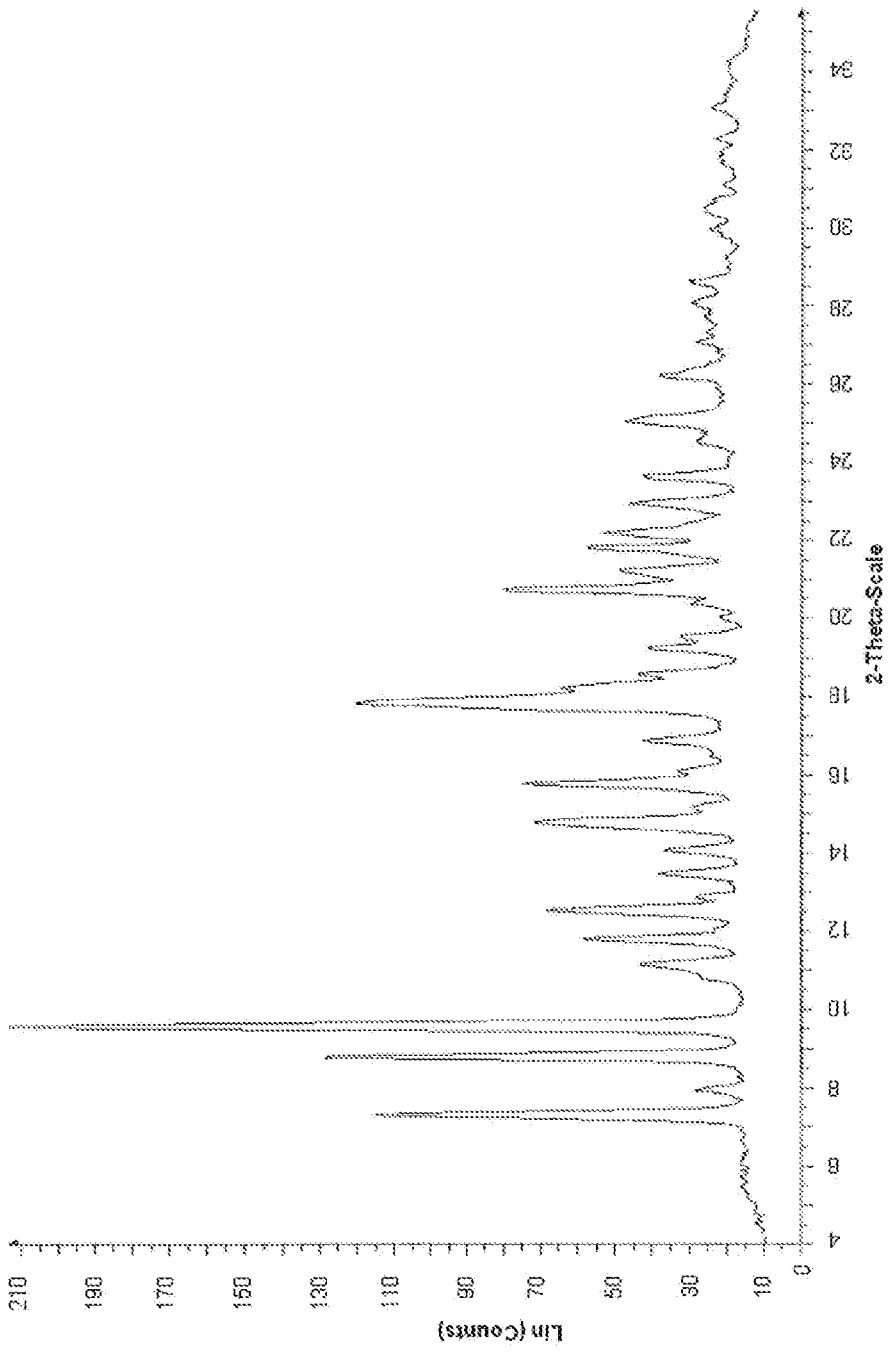

Lin (Counts)
2-Theta-Scale
210
190
170
150
130
110
90
70
50
30
10
0
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34

Figure 11

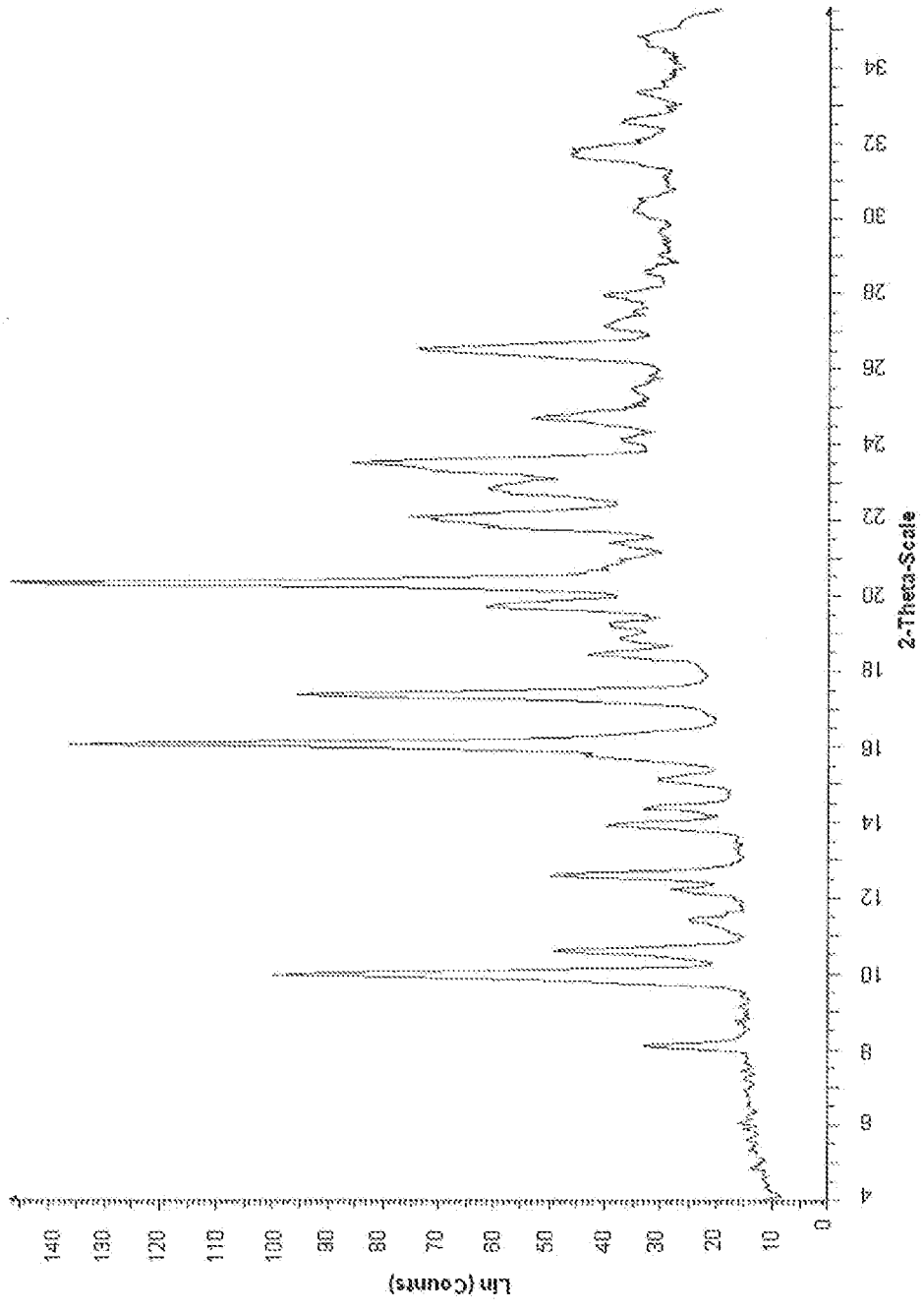


Figure 12

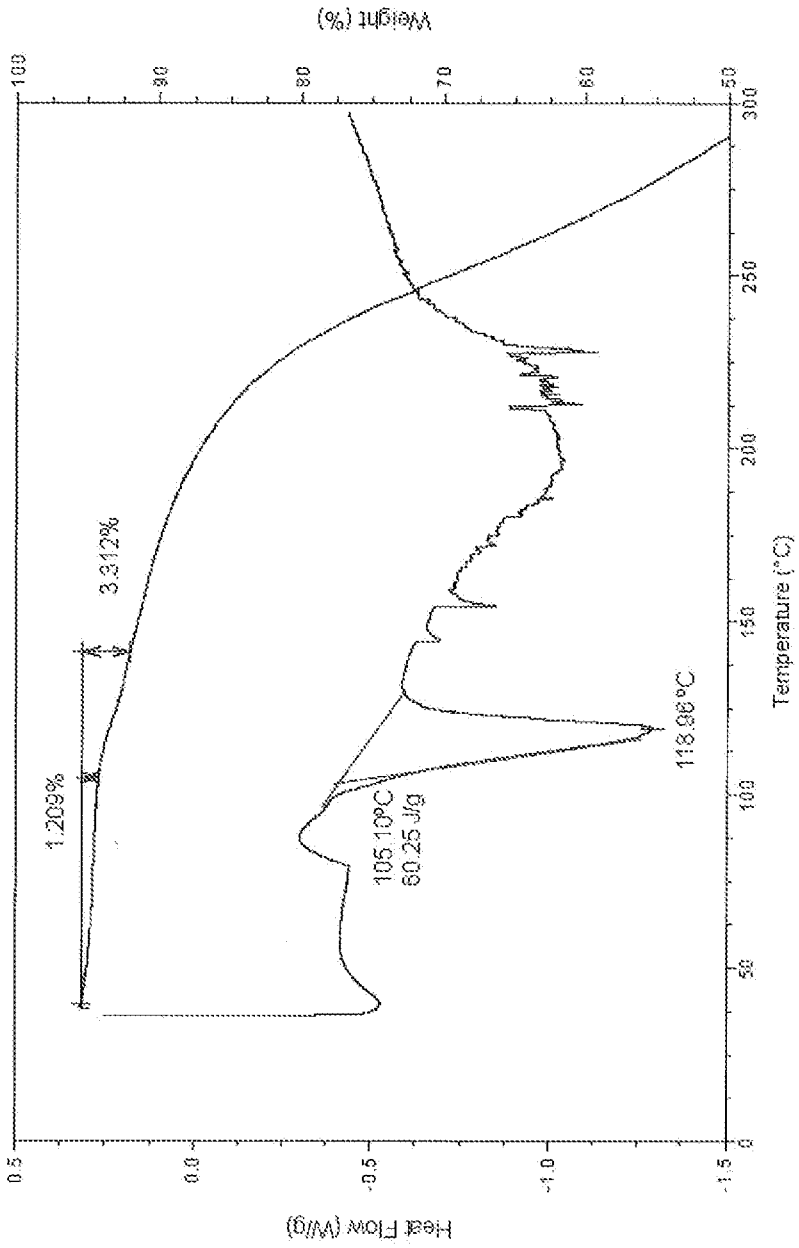

Weight (%)
100
90
80
70
60
50
Heat Flow (W/g)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
Temperature (°C)
0
50
100
150
200
250
300
1.209%
3.312%
105.10°C
60.25 J/g
118.06°C

Figure 13

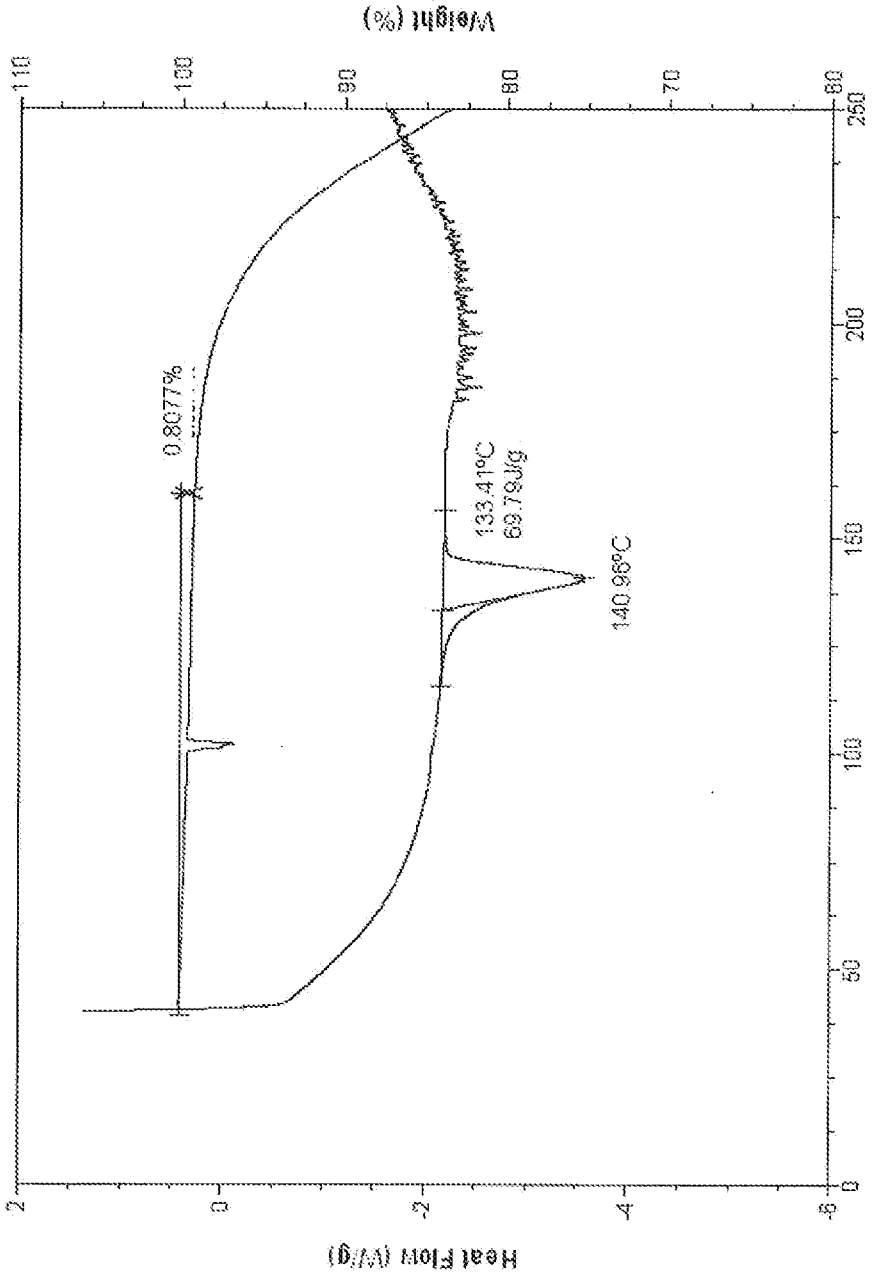

Weight (%)
110
100
90
80
70
80
250
200
150
100
50
0
Temperature (°C)
0.8077%
133.41°C
69.78J/g
140.96°C
2
0
-2
-4
-6
Heat Flow (W/g)

Figure 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/052649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/10 C07D487/10 A61K31/438 A61P1/00
ADD.

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 536 716 A (CHEN MENG-HSIN [US] ET AL) 16 July 1996 (1996-07-16) column 35, line 53 - column 36, line 34; claims 1,4,5	1-25
A	EP 1 159 964 A2 (PFIZER PROD INC [US]) 5 December 2001 (2001-12-05) paragraph [0060]; claims 1,6	1-25
A	WO 2011/041369 A1 (TRANZYME PHARMA INC [US]; HOVEYDA HAMID R [BE]; VEZINA MARTIN [CA]; FO) 7 April 2011 (2011-04-07) claim 39	1-25

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 July 2012	17/07/2012

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

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/052649

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/11697 A1 (MERCK & CO INC [US]; YANG LIHU [US]; MARQUIS ROBERT W [US]; OLSON JOHN) 3 April 1997 (1997-04-03) cited in the application page 78, lines 23-29; claim 7 page 74, lines 16-23 -----	1-25

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2012/052649

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5536716 A	16-07-1996	BR 1100850 A	07-12-1999
		CZ 9501515 A3	13-12-1995
		FI 952862 A	09-06-1995
		NO 952294 A	10-08-1995
		NZ 258429 A	26-05-1997
		PH 31427 A	29-10-1998
		PL 309332 A1	02-10-1995
		US 5536716 A	16-07-1996
		US 5578593 A	26-11-1996
		WO 9419367 A1	01-09-1994
		ZA 9309272 A	08-08-1994
		ZA 9309274 A	08-08-1994
EP 1159964 A2	05-12-2001	AT 446758 T	15-11-2009
		AU 4811401 A	06-12-2001
		CA 2349142 A1	30-11-2001
		EP 1159964 A2	05-12-2001
		ES 2333097 T3	17-02-2010
		HU 0102272 A2	28-02-2002
		JP 3842987 B2	08-11-2006
		JP 2002012556 A	15-01-2002
		JP 2006265270 A	05-10-2006
		NZ 512072 A	25-10-2002
		US 2002042419 A1	11-04-2002
		US 2003225096 A1	04-12-2003
		ZA 200104396 A	29-11-2002
WO 2011041369 A1	07-04-2011	CA 2775925 A1	07-04-2011
		EP 2482813 A1	08-08-2012
		US 2011245159 A1	06-10-2011
		WO 2011041369 A1	07-04-2011
WO 9711697 A1	03-04-1997	AU 7169696 A	17-04-1997
		WO 9711697 A1	03-04-1997

Derivados de la piperidina 3-espirocíclica como agonistas de receptores de la ghrelina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de piperidina 3- espirocíclica; procedimientos para la preparación de tales derivados de la piperidina 3- espirocíclica; composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados de la piperidina 3- espirocíclica opcionalmente en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos, tales derivados de la piperidina 3- espirocíclica opcionalmente en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos como un medicamento; tales derivados de la piperidina 3- espirocíclia opcionalmente en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos para el tratamiento de trastornos/enfermedades caracterizadas por dismotilidad gastrointestinal (GI); y el uso de tales derivados de la piperidina 3- espirocíclica para la preparación de una composición farmacéutica (medicamento) para el tratamiento de trastornos/enfermedades caracterizadas por la dismotilidad gastrointestinal (GI).

Antecedentes de la invención

La ghrelina es una hormona que ha mostrado ser el ligando endógeno para un receptor acoplado a proteínas G (GPCR), receptor secretagogo de la hormona del crecimiento tipo 1 (HGHS- R1a) (Howard et al., Science, 1996, 273, 974- 977).

La ghrelina es sintetizada principalmente en el estómago (Kojima et al., Horm. Res., 2001, 56 (Supl. 1), 93- 97. Se ha encontrado que los niveles de ghrelina son elevados en respuesta al ayuno o a una restricción alimentaria extendida (Nakazato et al., Nature, 2001, 409, 194- 198). Un gran número de efectos de la ghrelina en los seres humanos han sido reportados (véase, por ejemplo la solicitud de patente EE.UU US2008/0194672, sección de antecedentes).

Se ha observado que la ghrelina mejora la motilidad gastrointestinal (GI) (Murray et al., Gastroenterología, 2003, 125, 1492- 1502) y los síntomas asociados con las condiciones de tránsito gastrointestinal alterado, como la gastroparesia (por ejemplo Tack et al., Aliment Pharmacol Ther, 2005 , 22: 847- 853) y dispepsia funcional (por ejemplo Akamizu et al, Eur J Endocrinol 2008, 158, 491- 498). Así, los agonistas de ghrelina pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con la motilidad GI reducida o restringida.

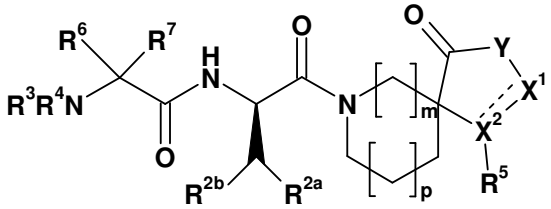
Se ha observado que la ghrelina tiene efectos endocrinos adicionales incluyendo la modulación de los niveles de la hormona de crecimiento (GH) (Howard et al, Science, 1996, 273, 974- 977; Kojima et al, Nature 1999, 402, 656- 660), así como el control del apetito, saciedad y homeostasis de energía (Cummings, Physiol Méx, 2006, 89, 71- 84). Por lo tanto, los agonistas de receptores de la ghrelina pueden ser útiles como agentes terapéuticos para las condiciones en que la modulación de la liberación de la hormona de crecimiento y/o la ingesta de alimentos puede ser beneficiosa, por ejemplo, para condiciones tales como retraso del crecimiento, trastornos de desgaste muscular (por ejemplo, la sarcopenia o caquexia asociada con, por ejemplo, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), insuficiencia renal o la enfermedad de Parkinson), anorexia y recuperación de un traumatismo agudo (ej., quemaduras, lesiones de la médula espinal, fractura de cadera, traumatismo de cráneo y cirugía mayor) o enfermedad grave (DeBoer , 2011, Mol Cell Endocrinol).

Por lo tanto, es el objeto de esta invención proporcionar nuevos agonistas de receptores de la ghrelina.

WO 97/11697 (Merck) describe 3- espirolactam, 3- espiroamino-, 3- espironolactona y 3- espirobenzopiran piperidinas y pirrolidinas para la liberación de la hormona del crecimiento.

Resumen de la Invención

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I),



(I)

en donde

---- es un enlace sencillo o un enlace doble;

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH); ó

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es N; ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH); ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es N; ó

X^1 es N y X^2 es C; en donde el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace doble si X^1 es N y X^2 es C;

n es 0 ó 1;

R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C_{1-6}alquilo;

m es 1 y p es 0; ó

m es 1 y p es 1; ó

m es 2 y p es 1;

Y es NR^1 ó O;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4}alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4}haloalquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, - C_{1-4}alquil- heteroarilo de 5- 6 miembros, hidroxiC_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxilo y C_{1-4} alcoxiC_{1-4} alquilo;

en donde el heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo; ó R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de oxigeno, nitrógeno y azufre;

R^{2a} se selecciona a partir de

(i) –A- fenilo;

(ii) –A- heteroarilo de 5- 6 miembros;

(iii) –A- heterociclilo de 4- 6 miembros;

(iv) –A- C_{5-6}cicloalquilo;

(v) –D- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros;

en donde el fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, C_{5-6}cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

A se selecciona a partir de un enlace, –($CR^{A1}R^{A2}$)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)($CR^{A1}R^{A2}$)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)- O-, - O- ($CR^{A1}R^{A2}$)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)- S-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)- S(O)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)- $S(O)_2$-, - S- ($CR^{A1}R^{A2}$)-, -

S(O)- ($CR^{A1}R^{A2}$)-, - $S(O)_2$- ($CR^{A1}R^{A2}$)-, - NR^{A3}- ($CR^{A1}R^{A2}$)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)- NR^{A3}- y - (CR^{A1})=(CR^{A1})- ;

D es un enlace, –O- ó –($CR^{D1}R^{D2}$)- ;

R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{D1} y R^{D2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{2b} es hidrógeno ó C_{1-4}alquilo;

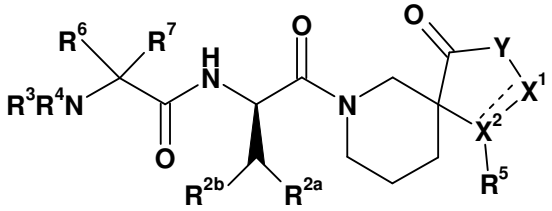
R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo; ó R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al cual están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de oxigeno, nitrógeno y azufre; tal anillo heterocíclico de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}hidroxialquilo y C_{1-6}haloalquilo;

R^5 se selecciona a partir de fenilo, un heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros; cuyo fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un segundo aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I),



(I)

en donde

---- es un enlace sencillo o un enlace doble;

X^1 es ($CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH); ó

X^1 es ($CR^{x1}H)_n$ y X^2 es N; ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH); ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es N; ó

X^1 es N y X^2 es C; en donde el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace doble si X^1 es N y X^2 es C;

n es 0 ó 1;

R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C_{1-6}alquilo;

Y es NR^1 ó O;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4}alquilo, - C_{1-4} alquilC(O)OC_{1-4} haloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo, hidroxiC_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxilo y C_{1-4} alcoxiC_{1-4} alquilo;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo; ó R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros;

R^{2a} se selecciona a partir de

(i) –A- fenilo;

(ii) –A- heteroarilo de 5- 6 miembros;

(iii) –A- heterociclilo de 4- 6 miembros;

(iv) –A- C_{5-6}cicloalquilo;

(v) –D- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros;

en donde el fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, C_{5-6}cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

A se selecciona a partir de un enlace, –$(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- O-, - O- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- S- ; - S- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - NR^{A3}- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- NR^{A3}- y - (CR^{A1})=(CR^{A1})- ;

D es un enlace, –O- ó –$(CR^{D1}R^{D2})$- ;

R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{D1} y R^{D2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{2b} es hidrógeno ó C_{1-4}alquilo;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo; ó R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al cual están fijados forman un anillo

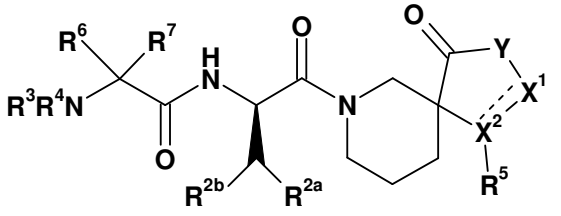
heterocíclico de 4- 6 miembros; tal anillo heterocíclico de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}hidroxialquilo y C_{1-6}haloalquilo; ó R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un C_{3-6}cicloalquilo, tal C_{3-6}cicloalquilo es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno; ó R^6 junto con el átomo de carbono al cual está fijado, R^3 y el nitrógeno al cual R^3 está fijado forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros; tal anillo heterocíclico de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno;

R^5 se selecciona a partir de fenilo, un heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros; tal fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un tercer aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I),



(I)

en donde

---- es un enlace sencillo o un enlace doble;

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH); ó

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es N; ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH); ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es N; ó

X^1 es N y X^2 es C; en donde el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace doble si X^1 es N y X^2 es C;

n es 0 ó 1;

R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C_{1-6}alquilo;

Y es NR^1 ó O;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4}alquilo, - C_{1-4} alquilC(O)OC_{1-4} haloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo, hidroxiC_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxilo y C_{1-4} alcoxiC_{1-4} alquilo;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo; ó R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros;

R^{2a} se selecciona a partir de

(i) –A- fenilo;

(ii) –A- heteroarilo de 5- 6 miembros;

(iii) –A- heterociclilo de 5- 6 miembros;

(iv) –A- C_{5-6}cicloalquilo;

(v) –D- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros;

en donde el fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, C_{5-6}cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

A se selecciona a partir de un enlace, –($CR^{A1}R^{A2}$)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)($CR^{A1}R^{A2}$)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)- O-, - O- ($CR^{A1}R^{A2}$)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)- S- ; - S- ($CR^{A1}R^{A2}$)-, - NR^{A3}- ($CR^{A1}R^{A2}$)-, - ($CR^{A1}R^{A2}$)- NR^{A3}- y - (CR^{A1})=(CR^{A1})- ;

D es un enlace, –O- ó –($CR^{D1}R^{D2}$)- ;

R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{D1} y R^{D2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{2b} es hidrógeno ó C_{1-4}alquilo;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo; ó R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al cual están fijados forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros; tal anillo heterocíclico de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}hidroxialquilo y C_{1-6}haloalquilo; ó R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un C_{3-6}cicloalquilo, tal C_{3-6}cicloalquilo es sustituido o no sustituido por 1 ó 2

sustituyentes de halógeno; ó R^6 junto con el átomo de carbono al cual está fijado, R^3 y el nitrógeno al cual R^3 está fijado forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros; tal anillo heterocíclico de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno; R^5 se selecciona a partir de fenilo, un heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros; tal fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto tal como se define en el primer, segundo o tercer aspecto para su uso como un medicamento, en particular para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por el receptor de la ghrelina.

En un aspecto adicional, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por el receptor de la ghrelina, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define en el primer, segundo o tercer aspecto.

Breve descripción de las Ilustraciones

Fig. 1 ilustra el patrón de difracción de rayos- X de polvo de la forma cristalina I de la sal de L-malato I de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida.

Fig. 2 ilustra el patrón de difracción de rayos- X de polvo de la forma cristalina II de la sal de L-malato de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida.

Fig. 3 ilustra el patrón de difracción de rayos- X de polvo de la forma cristalina III de la sal de L-malato de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida.

Fig. 4 ilustra el patrón de difracción de rayos- X de polvo de la forma cristalina IV de la sal de L-malato de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida.

Fig. 5 ilustra la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina I de la sal de L-malato de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida.

Fig. 6 ilustra la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina II de la sal de L-malato de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida.

Fig. 7 ilustra la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina III de la sal de L-malato de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida.

Fig. 8 ilustra el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina IV de la sal de L-malato de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida.

Fig. 9 ilustra el patrón de difracción de polvo de rayos- X de la forma cristalina I de la sal de L-malato de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benzyloxy)- 1- ((4S,5R)4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaspiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamide.

Fig. 10 ilustra la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina I de la sal de L-malato de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- ((4S,5R)- 4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida.

Fig. 11 ilustra el patrón de difracción de rayos- X de polvo de la forma cristalina I de la sal de L-malato de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida.

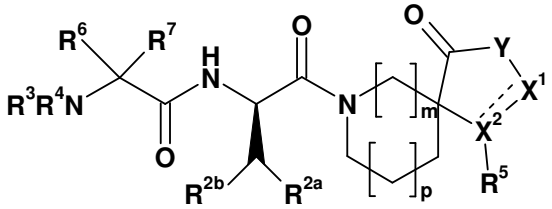
Fig. 12 ilustra el patrón de difracción de rayos- X de polvo de la forma cristalina II de la sal de L-malato de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida.

Fig. 13 ilustra la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina I de la sal de L-malato de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida.

Fig. 14 ilustra la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina II de la sal de L-malato de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida.

Descripción Detallada de la Invención

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I),



(I)

en donde

---- es un enlace sencillo o un enlace doble;

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH); ó

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es N; ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH); ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es N; ó

X^1 es N y X^2 es C; en donde el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace doble si X^1 es N y X^2 es C;

n es 0 ó 1;

R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C_{1-6}alquilo;

m es 1 y p es 0; ó

m es 1 y p es 1; ó

m es 2 y p es 1;

Y es NR^1 ó O;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4}alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4} haloalquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, - C_{1-4}alquil- heteroarilo de 5- 6 miembros, hidroxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo;

en donde el heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo;R^{1a} y R^{1b} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo; ó R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de oxigeno, nitrógeno y azufre;

R^{2a} se selecciona a partir de

(i) –A- fenilo;

(ii) –A- heteroarilo de 5- 6 miembros;

(iii) –A- heterociclilo de 4- 6 miembros;

(iv) –A- C_{5-6}cicloalquilo;

(v) –D- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros;

en donde el fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, C_{5-6}cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

A se selecciona a partir de un enlace, –$(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- O-, - O- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- S-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- S(O)-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- $S(O)_2$-, - S- $(CR^{A1}R^{A2})$-, -

$S(O)$- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $S(O)_2$- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - NR^{A3}- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- NR^{A3}- y - $(CR^{A1})=(CR^{A1})$- ;

D es un enlace, –O- ó $–(CR^{D1}R^{D2})$- ;

R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y halógeno;

R^{D1} y R^{D2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y halógeno;

R^{2b} es hidrógeno ó C_{1-4} alquilo;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo; ó R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de oxigeno, nitrógeno y azufre; tal anillo heterocíclico de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} hidroxialquilo y C_{1-6} haloalquilo;

R^5 se selecciona a partir de fenilo, un heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros; tal fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "halógeno" se utiliza en la presente para describir, a menos que se indique lo contrario, un grupo seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "C_{1-6}alquilo" o " C_{1-4}alquilo" como se utiliza en la presente como un grupo o una parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n- butilo, isobutilo, sec- butilo, terc- butilo, pentilo, hexilo, y similares. A menos que una estructura particular se especifique, los términos propilo, butilo, etc. incluyen todas las formas de cadena lineal y ramificada que tienen el número apropiado de átomos de carbono, por ejemplo propilo incluye n- propilo e isopropilo.

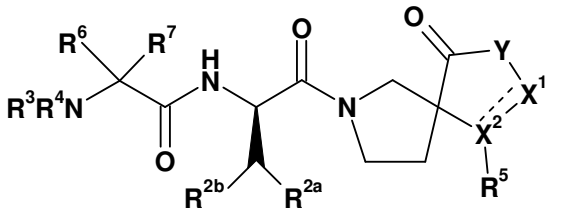
El término "C_{1-6}alcoxilo" tal como se utiliza en la presente se refiere a un grupo- O- C1- 6 alquilo en donde C_{1-6}alquilo es como se define en este documento. Ejemplos de tales

grupos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y similares. En cuanto al alquilo a menos que una estructura particular se especifique, los términos propoxilo, butoxilo, etc. incluyen todas las formas de cadena lineal y ramificada que tienen el número apropiado de átomos de carbono, por ejemplo propoxilo incluye n- propoxilo e isopropoxilo.

El término "C_{1-6}haloalquilo" como se utiliza en la presente se refiere a un grupo C_{1-6}alquilo o C_{1-4}alquilo como se define en la presente sustituido por uno o más grupos halógeno tales grupos halógeno pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo- CF_3,- CF_2H o CH_2CF_3.

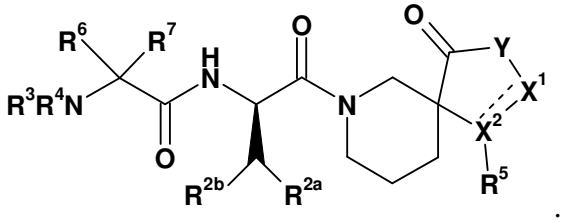
El término "C3- 6cicloalquilo" o "C5- 6cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente se refiere a un anillo hidrocarbono monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono o 5- 6 átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Cuando m es 1 y p es 0, el compuesto de la fórmula (I) es



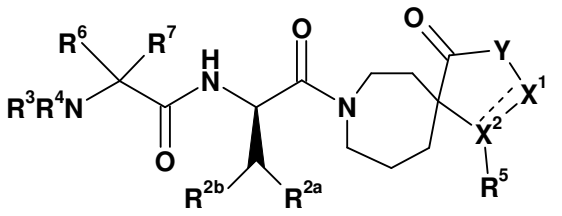
.

Cuando m es 1 y p es 1, el compuesto de la fórmula (I) es



.

Cuando m es 2 y p es 1, el compuesto de la fórmula (I) es



El término hydroxiC_{1-6}alquilo como se utiliza en la presente se refiere a un grupo alquilo C1- 6 como se define en la presente sustituido por un grupo hidroxilo, por ejemplo- CH_2CH_2OH.

El término "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de anillos de heteroarilo de 5 miembros en este caso incluyen furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo y tetrazolilo. Ejemplos de anillos heteroarilo de 6 miembros incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

El término "anillo heterocíclico de 4- 6 miembros" o "heterociclilo de 4- 6 miembros" se refiere a un anillo monocíclico alifático saturado o parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos adecuados de tales grupos incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo.

El término "sistema de anillo bicíclico condensado de 8 a 10 miembros" incluye pero no se limita a los siguientes sistemas de anillo indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoindolilo, indenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxacinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromenilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, naftilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroquinoxalinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidronaftalenilo, dihidrobenzopiranilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrodioxinopiridinilo, dihidroindenilo, dihidropirrolopiridinilo, dihidropirrolopirimidinilo, dihidropirrolopirazinilo, dihidropirrolopiridazinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, furopirazinilo, furopiridazinilo, tienopiridinilo,

tienopirazinilo, tienopiridazinilo, tienopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirazinilo, pirazolopiridazinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, imidazopirimidinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirazinilo, tiazolopiridazinilo, tiazolopirimidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirazinilo, oxazolopiridazinilo, oxazolopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, piridopirimidinilo, piridooxazinilo, pirazinooxazinilo, piridazinooxazinilo, pirimidooxazinilo, dihidropiridooxazinilo, dihidropirazinooxazinilo, dihidropiridazinooxazinilo, dihidropirimidooxazinilo, dihidropiranopiridinilo, dihidropiranopirazinilo, dihidropiranopiridazinilo, dihidropirimidinilo, piranopiridinilo, piranopirimidinilo, piranopirazinilo, piranopiridazinilo, dihidrodioxinopiridinilo, dihidrodioxinopirazinilo, dihidrodioxinopiridazinilo, dihidrodioxinopirimidinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidropiridopiridazinilo, tetrahidropiridopirazinilo, tetrahidropiridopirimidinilo, tetrahidropirazinopiridazinilo, tetrahidropteridinilo, tetrahidropirazinopirazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tiinopiridinilo, tiinopirazinilo, tiinopiridazinilo, tiinopirimidinilo, dihidrotiinopiridinilo, dihidrotiinopirazinilo, dihidrotiinopiridazinilo, dihidrotiinopirimidinilo, dihidrofuropiridinilo, dihidrofuropirazinilo, dihidrofuropiridazinilo, dihidrofuropirimidinilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrotienopirazinilo, dihidrotienopiridazinilo, dihidrotienopirimidinilo, dihidrociclopentapiridinilo, dihidrociclopentapirazinilo, dihidrociclopentapiridazinilo, dihidrociclopentapirimidinilo, quinolinonilo, naftiridinonilo, piridopirazinonilo, piridopiridazinonilo y piridopirimidinonilo.

El término "sustituido por 1 a 3 sustituyentes", tal como se utiliza en la presente, significa sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

El término "que contiene 1 a 3 heteroátomos", tal como se utiliza en la presente, significa que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos.

El término "polimorfo", como se utiliza en la presente, se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

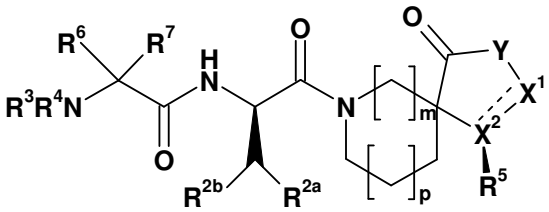
El término "solvato", como se utiliza en la presente, se refiere a una forma cristalina de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de disolvente incorporadas en la estructura reticular cristalina. Tales moléculas del disolvente son aquellas comúnmente utilizadas en la técnica

farmacéutica, que son conocidas por ser inocuos para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. Las moléculas del disolvente en el solvato pueden estar presentes en una configuración regular y/o una configuración no ordenada. El solvato puede comprender cualquiera una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas del disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de las moléculas del disolvente puede resultar de la pérdida parcial de disolvente del solvato. Los solvatos pueden ocurrir como dímeros u oligómeros que comprenden más de una molécula de un compuesto dentro de la estructura reticular cristalina.

El término "hidrato", como se utiliza en la presente, se refiere a un solvato como se define en la presente en donde el disolvente es agua.

El término "amorfo", como se utiliza en la presente, se refiere a una forma sólida de una molécula, los átomos y/o iones que no es cristalina. Un sólido amorfo no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo.

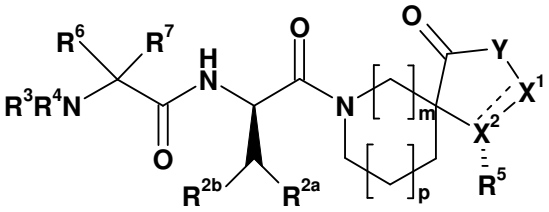
En una realización (i) del primer aspecto, el compuesto es de la fórmula (Ia)



(Ia),

donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) o X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

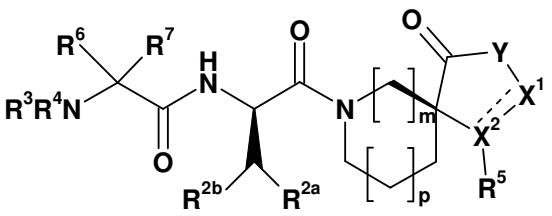
En una realización (ii) del primer aspecto, el compuesto es de la fórmula (Ib)



(Ib),

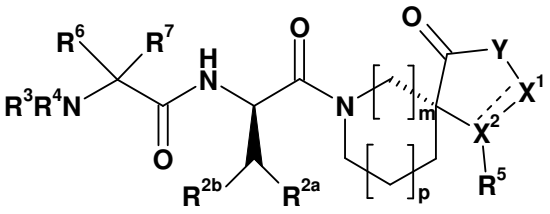
en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y es X^2 (CH) o X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

En una realización (iii) del primer aspecto, el compuesto es de la fórmula (Ic)



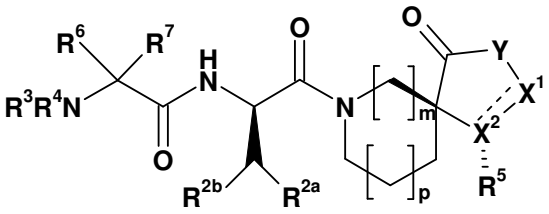
(Ic).

En una realización (iv) del primer aspecto, el compuesto es de la fórmula (Id)



(Id).

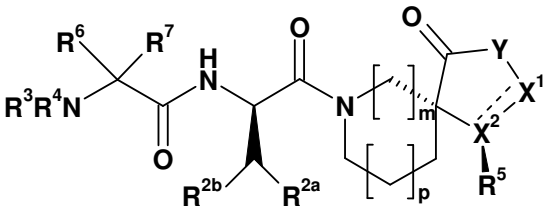
En una realización (v) del primer aspecto, el compuesto es de la fórmula (Ie)



(Ie),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) o X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

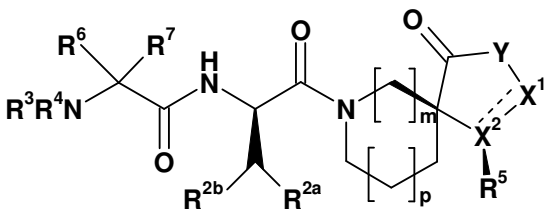
En una realización (vi) del primer aspecto, el compuesto es de la fórmula (If)



(Si),

donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) o X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH). El compuesto de la fórmula (I) es particularmente un compuesto de la fórmula (If).

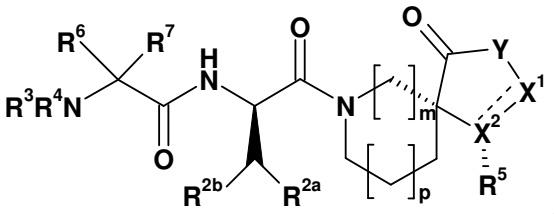
En una realización (vii) del primer aspecto, el compuesto es de la fórmula (Ig)



(Ig),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y es X2 (CH) o X^1 es NR^{x1} y X^2 (CH).

En una realización (viii) del primer aspecto, el compuesto es de la fórmula (Ih)



(IH),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X2 es (CH) o X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

En una realización (ix) del primer, segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (i) o (viii) del primer aspecto, Y es NR^1.

En una realización (x) del primer aspecto o de las realizaciones (i) a (ix) del primer aspecto, Y es NR1 y R1 se selecciona entre hidrógeno, C1- 6alquilo, C1- 6haloalquilo,- C1- 4alquiloC (O) $NR^{1a}R^{1b}$,- C_{1-4} alquilC(O)- OC_{1-4}alquilo, y C_{1-4}- alquilo- heteroarilo de 5- 6 miembros, en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros es sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y C_{1-6}alquilo.

En una realización (xi) del segundo o tercer aspecto o de la realización (ix) del segundo o tercer aspecto, Y es NR1 y R^1 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-4}alquilC(O) y $NR^{1a}R^{1b}$ y C_{1-4} alquilC(O)- OC1- 4alquilo.

En una realización (xii) del primer aspecto o de las realizaciones (i) a (x) del primer aspecto, Y es NR1 y R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, isopropilo, etilo, 2,2- dimetil-propilo, isobutilo, 2,2,2- trifluoroetilo, metilisoxazolilmetilo, y oxazolilmetilo

- (CH_2) C(O)N $(CH_3)_2$.

En una forma de realización (xiii) del segundo o tercer aspecto de las realizaciones o (ix) o (xi) del segundo o tercer aspecto, Y es NR^1 y R^1 se elige entre hidrógeno, metilo, isopropilo, etilo,- $(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$ y- $(CH_2)C(O)O(CH_2)(CH_3)$.

En una realización (xiv) del primero, segundo o tercer aspecto o de realizaciones (i) a (xiii) del primero, segundo o tercer aspecto en su caso, X^1 es $(CR^{x1}H)n$ y n es 1.

En una realización (xv) del primero, segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (i) a (xiv) del primero, segundo o tercer aspecto en su caso, R^{x1} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-6}alquilo.

En una realización (xvi) del primero, segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (i) a (xv) del primero, segundo o tercer aspecto en su caso, R^5 se selecciona de fenilo y piridinilo, tal fenilo o piridinilo está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y C_{1-6}alquilo.

En una realización (xvii) del primer o segundo aspecto o de las realizaciones (i) a (xvi) del primer o segundo aspecto según sea aplicable, R^{2a} se selecciona de A- fenil,- A- heteroarilo de 5- 6 miembros,- A- heterociclilo de 4- 6 miembros,- A- C_{5-6}cicloalquilo y un D- 8- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros, tal fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, C_{5-6}cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico fusionado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alcoxilo y halógeno.

En una realización (xviii) del tercer aspecto o de las realizaciones (ix) a (xvi) del tercer aspecto según sea aplicable, R^{2a} se selecciona de- A- fenilo,- A- heteroarilo de 5- 6 miembros,- A- heterociclilo de 5- 6 miembros,- A- C_{5-6}cicloalquilo y un sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10- miembros, tal A- fenilo,- A- heteroarilo de 5- 6 miembros,- A- heterociclilo de 4- 6 miembros,- A- C_{5-6}cicloalquilo y un sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10- miembros, son sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados entre C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alcoxilo y halógeno.

En una realización (xix) del tercer aspecto o de las realizaciones (ix) a (XVI) del tercer aspecto según sea aplicable, R^{2a} se selecciona entre- A- fenilo y un sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros, tal fenilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustuidos o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alcoxilo y halógeno.

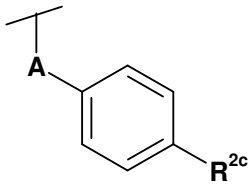
En una realización (xx) del primer aspecto o de las realizaciones (i) a (xvii) del primer aspecto según sea aplicable, R^{2a} se selecciona a partir de- A- fenilo,- A- piridilo,- A- tetrahidropiranilo,- A- ciclohexilo,- D- indolilo y D- dihidroindenilo, tales grupos fenilo, piridilo, tetrahidropiranilo, ciclohexilo, dihidroindenilo e indolilo son sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alcoxilo y halógeno.

En una realización (xxi) del segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (ix) a (xix) del segundo o tercer aspecto según sea aplicable, R^{2a} se selecciona entre- A- fenilo y D- indolilo-, tales grupos fenilo e indolilo son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxilo y halógeno.

En una realización (xxii) del primer aspecto o de las realizaciones (i) a (xx) del primer aspecto según sea aplicable, R^{2a} e s- A- fenilo,- A- para- metilfenilo-,- A- orto- metilfenilo, A- meta- metilfenilo,- A- meta- metoxifenilo,- A- para- metoxifenilo,- A- para- clorofenilo,- A- para- fluorofenilo,- A- orto, para- difluorofenilo,- A- meta-, para- difluorofenilo,- A- ciclohexilo,- A- tetrahidro- 2H- piran- 4- ilo,- A- piridin- 2- ilo,- A- piridin- 3- ilo,- D- dihidroindenilo,- D- 1H- indol- 3- il o- D- 1- metil- 1H- indol- 3- ilo, preferiblemente- A- fenilo.

En una realización (xxiii) del segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (ix) a (xxi) del segundo o tercer aspecto según sea aplicable,

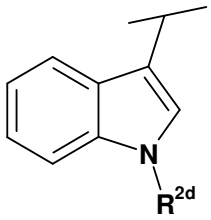
R^{2a} es



y R^{2c} se selecciona entre hidrógeno, C^{1-6} alquilo, C^{1-6} alcoxilo y halógeno.

En una realización (xxiv) del segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (ix) a (xxi) del segundo o tercer aspecto según sea aplicable,

R^{2a} es



y R^{2d} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo y halógeno.

En una realización (xxv) del primer aspecto o de realizaciones (i) a (xxii) del primer aspecto según sea aplicable,- A- es- $(CR^{A1}R^{A2})$-,- $(CR^{A1}R^{A2})$ $(CR^{A1}R^{A2})$-,- O- ($CR^{A1}R^{A2}$)- O,- $(CR^{A1}R^{A2})$- O-,- S- $(CR^{A1}R^{A2})$-, y- (CR^{A1}) = (CR^{A1})- ; D es un enlace; y R^{A1}, R^{A2} son ambos hidrógeno.

En una realización (xxvi) del primero, segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (i) a (xxv) del primero, segundo o tercer aspecto según sea aplicable, R^{2b} es hidrógeno o metilo, particularmente hidrógeno.

En una realización (xxvii) del primero, segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (i) a (xxvi) del primero, aspecto, segundo o tercer aspecto según sea aplicable, R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

En una realización (xxviii) del primer aspecto o de las realizaciones (i) a (xxvii) del primer aspecto según sea aplicable, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-6}alquilo e C_{1-6}hidroxialquilo.

En una realización (xxix) del segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (ix) a (xxvii) del segundo o tercer aspecto según sea aplicable, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{1-6}haloalquilo.

En una realización (xxx) del primero, segundo o tercer aspecto o de las realizaciones (i) a (xxix) del primero, segundo o tercer aspecto según sea aplicable, R^6 y R^7 son ambos metilo.

En una realización de la invención, el compuesto se selecciona a partir de

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- oxo- 1- (1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)propan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza espiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- chlorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza espiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- etil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- (2- (dimetilamino)- 2- oxoetil)- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza espiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (Benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino) propanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- amino- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- etil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- fenilbutan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3- metoxibenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [2- (2,2- dimeil- propil)- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 2- oxo- etil}- 2- metil- propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (1- (4- fluorofenil)- 2- metil- 3- oxo- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- isobutil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [4- (4- chloro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 2- oxo- etil}- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 2,3,7- triaza- espiro[4.5]dec- 1- en- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 1,3,7- triaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- oxo- 2- (1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- etil]- 2- metil propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- o- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- clorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- (piridin- 3- il)- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (ciclohexilmetoxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 1,3,7- triazaspiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (1H- Indol- 3- il)- 1- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- amino- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 3- hidroxi- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- metoxi- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 2- [4- (4- fluoro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 1- (4- etoxi- benciloxi metil)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- fluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (3,4- difluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (2,4- difluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3- metoxibenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (2,4- difluorobenciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (3,5- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3,4- difluorobenciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- (1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)butan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- ((5- metilisoxazol- 3- il)metil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- (oxazol- 2- ilmetil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (2- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (3- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (2,3- dihidro- 1H- inden- 2- il)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 4- ciclohexil- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (2- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpent- 4- en- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((S)- 3- (benzylthio)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 3- (piridin- 2- ilmetoxi)propan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (benciloxi)- 1- oxo- 1- (1- oxo- 4- fenil- 2- (2,2,2- trifluoroetil)- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)propan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilbutanamida;

N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

2- Amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- phenoxibutan- 2- il)propanamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de la invención, el compuesto es uno de los Ejemplos en donde cada centro quiral, si está presente, está en la forma (R) ó (S).

En una realización de la invención, el compuesto se selecciona a partir de

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4R,5S)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- ((4S,5R)- 4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7-diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R,3S)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan-7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

(R)- 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 3- hidroxi- 2- metil- propionamida;

(R)- 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4R,5S)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 3- hidroxi- 2- metil- propionamida;

(S)- 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 3- hidroxi- 2- metil- propionamida;

(S)- 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4R,5S)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 3- hidroxi- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- metoxi- benciloximetil)- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7-diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- metoxi- benciloximetil)- 2- ((4R,5S)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7-diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- fluoro- benciloximetil)- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7-diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- fluoro- benciloximetil)- 2- ((4R,5S)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7-diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (2,3- dihidro- 1H- inden- 2- il)- 1- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil-2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R,Z)- 1- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7-diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpent- 4- en- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((S)- 3- (benciltio)- 1- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7-diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R,3S)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7-diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R)- 1- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan-7- il)- 1- oxo- 3- (piridin- 2- ilmetoxi)propan- 2- il)propanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R)- 1- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan-7- il)- 1- oxo- 3- (piridin- 3- ilmetoxi)propan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (benciloxi)- 1- oxo- 1- ((4S,5R)- 1- oxo- 4- fenil- 2- (2,2,2- trifluoroetil)-2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)propan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

(R)- 2- amino- N- ((R)- 3- (benciloxi)- 1- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7-diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilbutanamida;

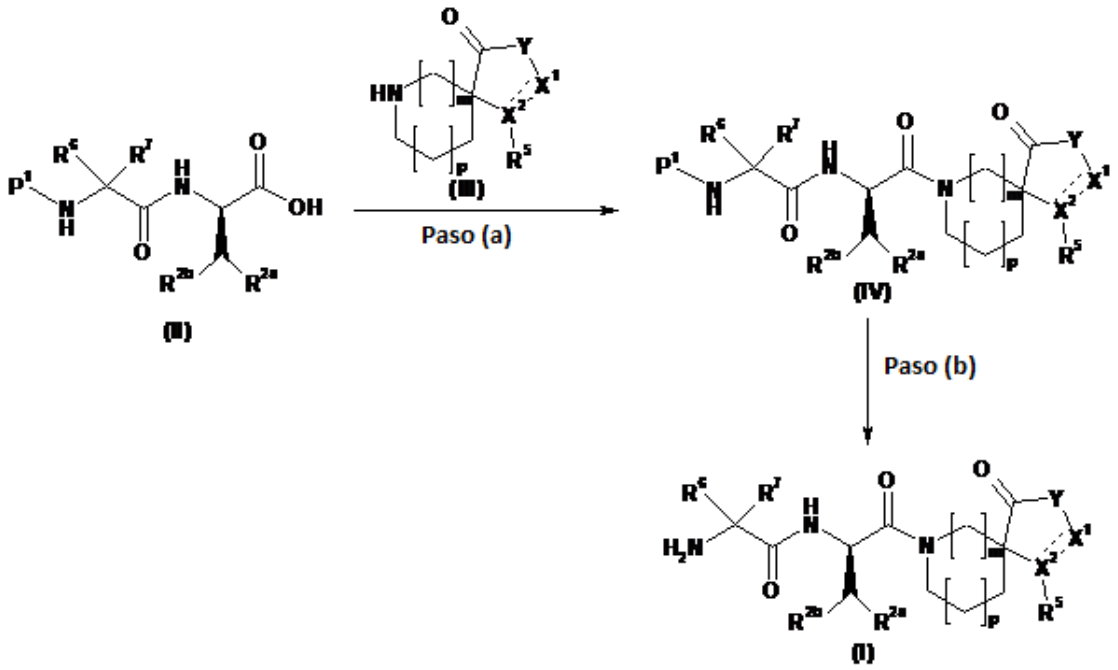
2- Amino- 2- metil- N- ((R)- 1- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan-7- il)- 1- oxo- 4- fenoxibutan- 2- il)propanamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto.

Los compuestos de la fórmula (I) donde R^3 y R^4 son hidrógeno se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 1.

Esquema 1



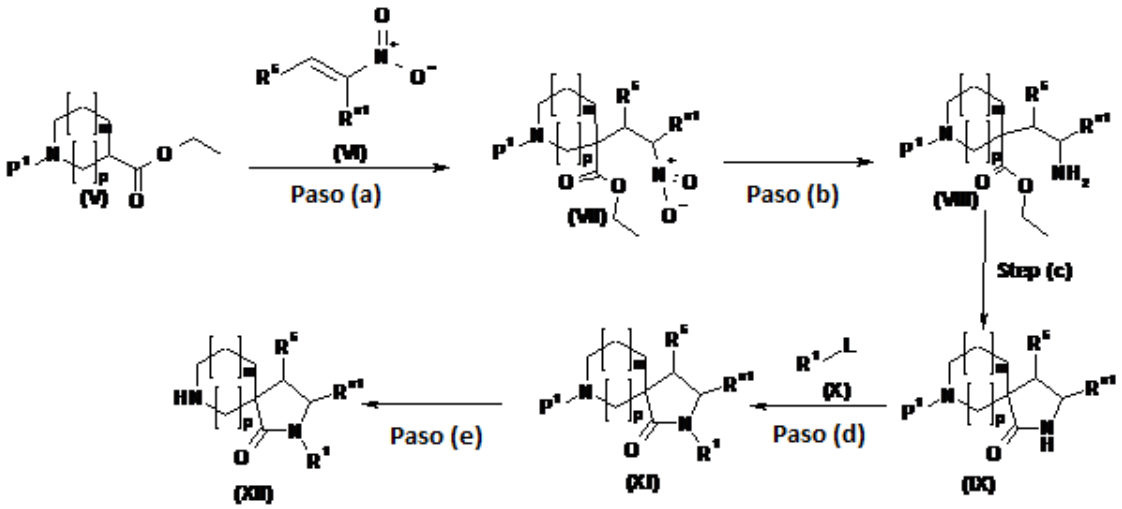
en donde R^{2a}, R^{2b}, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2, m, p y Y se definen como en el primer aspecto o en donde m y p son ambos 1 y R^{2a}, R^{2b}, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2 y Y se definen como en el segundo o tercer aspecto, y P^1 representa un grupo de protección adecuado, por ejemplo un grupo BOC (terc- butoxi carbonilo).

La etapa (a) implica hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en un disolvente adecuado tal como DMF, en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, por ejemplo ® T3P, y una base adecuada tal como DIPEA con un compuesto de la fórmula (III) a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

El paso (b) implica la eliminación de un grupo protector adecuado P^1 que es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, cuando P^1 es BOC, un compuesto de la fórmula (IV) se trata en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, bajo condiciones ácidas, por ejemplo mediante la adición de TFA, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (III) en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$, n es 1, X^2 es CH e Y es NR^1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 2.

Esquema 2



en donde R^1, R^5, m, p R^{x1} se definen como en el primer aspecto o en donde m y p son ambos 1 y R^1, R^5 y R^{x1} se definen como en el segundo o tercer aspecto, P^1 representa un grupo de protección adecuado, por ejemplo un grupo BOC, y L representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo un grupo halógeno tal como cloro.

La etapa (a) implica desprotonación de un compuesto de la fórmula (V) con una base adecuada tal como bis (trimetilsilil) amida de litio en un disolvente adecuado tal como THF, a baja temperatura adecuada, seguido por enfriamiento rápido del anión formado con un compuesto de la fórmula (VI).

La etapa (b) implica la reducción de un compuesto de la fórmula (VII) en un disolvente adecuado tal como metanol, con un agente reductor adecuado tal como boruro de níquel a una temperatura adecuada, tal como 0 °C.

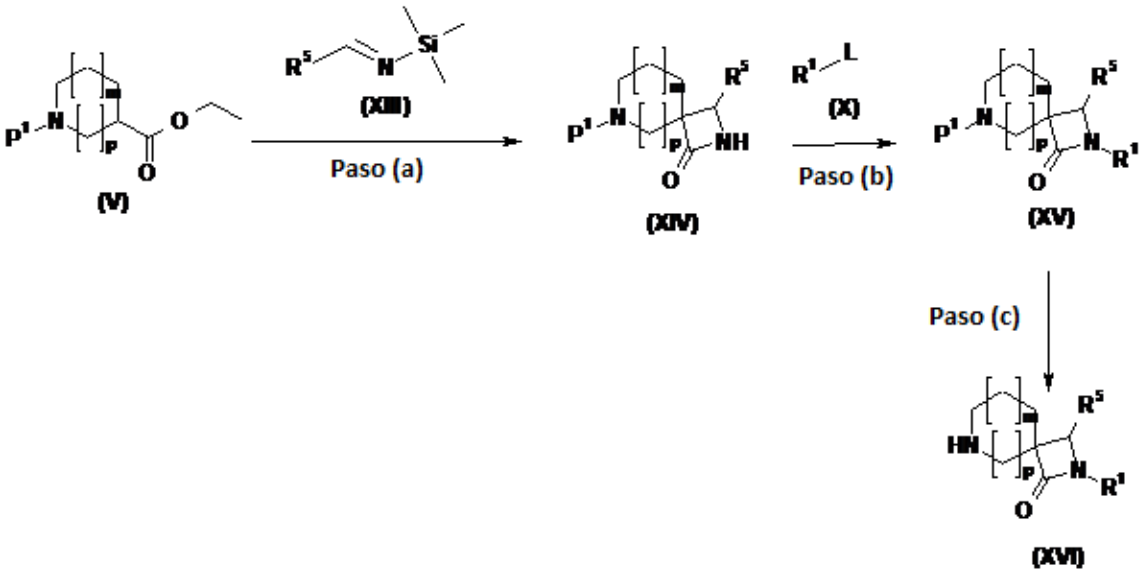
La etapa (c) implica la ciclación de un compuesto de la fórmula (VIII) por calentamiento a reflujo en un disolvente adecuado tal como tolueno.

La Etapa (d) implica desprotonación de un compuesto de la fórmula (IX) con una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, seguido por enfriamiento del anión formado con un compuesto de la fórmula (X).

La etapa (e) implica la eliminación de un grupo protector adecuado P1 que es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, cuando P1 es BOC, un compuesto de la fórmula (XI) se trata en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, bajo condiciones ácidas, por ejemplo mediante la adición de TFA, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (III) en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$, n es 0, X^2 es CH e Y es NR1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 3.

Esquema 3



en donde R^1, R^5 y m y p se definen como en el primer aspecto o en donde m y p son ambos 1 y R1 y R5 se definen como en el segundo o tercer aspecto, P1 representa un grupo de protección adecuado, por ejemplo un grupo BOC, y L representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo un grupo halógeno tal como cloro.

La etapa (a) implica desprotonación de un compuesto de la fórmula (V) con una base adecuada tal como bis (trimetilsilil) amida de litio en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como- 78 ° C, seguido por enfriamiento rápido del anión formado con un compuesto de la fórmula XIII.

La etapa (b) implica desprotonación de un compuesto de la fórmula (XIV) con una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, seguido por enfriamiento rápido del anión formado con un compuesto de la fórmula (X).

La etapa (c) implica la eliminación de un grupo protector P1 adecuado que es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, cuando P^1 es BOC, un compuesto de la fórmula (XV) se

trata en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, bajo condiciones ácidas, por ejemplo mediante la adición de TFA, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, donde R^{2a} es benciloxilo o indolilo, se pueden utilizar procedimientos descritos en WO1998/58949 (Pfizer).

Los compuestos de la fórmula (V), (VI) y (XIII) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos como se definen en el primero, segundo o tercer aspecto pueden existir como estereoisómeros. También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente será fijado a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superpuestas sobre su imagen especular. Por lo tanto, el invento incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos del compuesto. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R- S de Cahn- lngold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos la presente contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar óigen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que serán definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- .

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas

de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasterioméricas y formas ópticamente puras. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o -trans. Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos del presente invento son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, ej., acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfornato, cloruro/hidrocloruro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, L- malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos de tales sales pueden derivarse incluyendo, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las Sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen esopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos como se define en el primer, segundo o tercer aspecto pueden sintetizarse a partir de una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas alcalinas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, ej., en "*Remington's Farmaceutical Sciences*", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "*Handbook de Farmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use*" de Stahl y Wermuth (Wiley- VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotopicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotopicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en

la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxigeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. El invento incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, y ^{14}C, o aquellos en los cuales isotopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F rotulado puede ser particularmente deseado para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto del presente invento. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, será definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3

(95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el invento incluyen aquellos en donde la cristalización del solvente puede sustituirse isotópicamente, ej. D20, d6- acetona, d6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir compuestos tales como se definen en el primero, segundo o tercer aspecto que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co- cristales con formadores de co- cristales adecuados. Estos co- cristales pueden prepararse a partir de compuestos tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto por procedimientos conocidos formadores de co- cristales. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co-fundición, o poner en contacto en solución compuestos tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto con el formador de co- cristales bajo condiciones de cristalización y aislando los co- cristales así formados. Formadores de co- cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto según se define en el primero, segundo o tercer aspecto.

Como se utiliza en la presente, el término " vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, preservativos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto se refiere a una cantidad del compuesto como se define en el primero, segundo o tercer aspecto que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, aumentará la actividad de una enzima o proteína, o mejorará los síntomas,

aliviará las condiciones, retardará la progresión de la enfermedad, o evitará una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz, al menos parcialmente para aumentar la actividad del receptor de la ghrelina, o al menos parcialmente aumentar la expresión de la ghrelina.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (*ej.*, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (*ej.*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*ej.*, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta “en necesidad de” un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un,” "una,” "el”, “los” y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (*ej.,* "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor el invento y no implica limitación sobre el alcance del invento de otra manera reivindicado. Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos del presente invento puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)- . En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)- . Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)- .

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto del presente invento puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereomeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, *ej.*, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor- 10- sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Además, los compuestos definidos en el primer, segundo o tercer aspecto incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas.. Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Los compuestos definidos en el primer, segundo o tercero aspectos son agonistas del receptor de ghrelina. Por lo tanto, los compuestos definidos en el primero, segundo o tercer aspecto pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades donde la ghrelina o agonistas de receptores de la ghrelina tienen un efecto beneficioso.

Así, los compuestos definidos en el primero, segundo o tercer aspecto pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades caracterizadas por dismotilidad gastrointestinal (GI) (Sanger, Drug Discov Today, 2008, 13, 234- 239; De Smet et al . Pharmacol Ther, 2009, 123, 207- 22;. Camilleri et al Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009, 6, 343- 352). En particular, los compuestos definidos en el primero, segundo o tercer aspecto pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos/enfermedades caracterizadas por dismotilidad gastrointestinal (GI) seleccionados de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo- post operativo, así como el íleo de origen farmacológico, isquémico, infeccioso e inflamatorio), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad de síndrome del intestino irritable (SII), seudoobstrucción intestinal crónica, vaciado gástrico retardado asociado con condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas, enfermedad de Crohn y vómitos. Se ha informado que la ghrelina y agonistas de receptores de la ghrelina tienen efectos terapéuticos favorables tanto en alteración de la motilidad como en los síntomas asociados en enfermedades gastrointestinales funcionales (Murray et al Gastroenterology, 2003, 125, 1492- 1502,. Tack et al Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22:. 847- 853; Akamizu et al Eur J Endocrinol 2008, 158, 491- 498; Ejskaer et al 2009 29, 1179- 87; Popescu et al 2010, 53, 126- 134; Ejskjaer et al Neurogastroenterol Motil, 22, 1069- e281).

Los compuestos definidos en el primero, segundo o tercer aspecto también pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones de atrofia o desgaste muscular como caquexia que resulta a partir de, por ejemplo, cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, SIDA, insuficiencia hepática crónica, insuficiencia renal, enfermedad de Parkinson o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y debilidad (o pérdida de masa muscular) relacionada con la edad (es decir, sarcopenia) (DeBoer, 2011 Mol Cell Endocrinol), reducción de la caquexia y pérdida de proteínas debido a una enfermedad aguda o crónica (EE.UU. 6.194.578); tratamiento o prevención de la debilidad (o pérdida de masa muscular) asociada con el envejecimiento o la obesidad (EE.UU. 6194578), para mejorar la fuerza muscular y la movilidad (EE.UU. 6194.578); para el tratamiento de los trastornos endocrinos asociados con la deficiencia de GH, por ejemplo, fibromialgia (Cuatrecasas, Pediatr Endocrinol Rev. 2009, 4, 529- 533), enfermedad de Alzheimer (Sevigny et al 2008 71, 1702- 1708.) y corta estatura/enanismo (Pihoker et al, 1997, J Endocrinol, 155, 79.- 86), y el tratamiento de "trastornos de la alimentación", incluyendo la anorexia nerviosa (Hotta y otros, 2009, 56, 1119- 1128).

Los compuestos definidos en el primero, segundo o tercer aspecto también pueden tener efectos cardioprotectores que proporcionan un beneficio terapéutico para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, para la prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva (US6329342; US6194578)) y la aterogénesis (García y Korbonits, Curr Opin Pharmacol 2006, 6, 142- 147;. Cao et al Trends Endocrinol Metab, 2006, 17, 13- 15; Isgaard y Granata, Mol Cell Endocrinol 2011). Por otra parte, la ghrelina ha demostrado tener efectos protectores al inhibir la apoptosis de células endoteliales y cardiomiocitos (Baldanzi et al. J Cell Biol, 2002, 159, 1029- 1037), y para mejorar la función ventrícular izquierda (VI) durante lesión por isquemia- reperfusión (I/R) (Frascarelli et al. Basic Res Cardiol, 2003, 98, 401- 405). En ratas con insuficiencia cardíaca (IC), la ghrelina se ha demostrado que mejora la disfunción ventricular izquierda y atenúa el desarrollo de la caquexia cardíaca (Nagaya et al. Circulation, 2001, 104, 1430- 1435). Del mismo modo, en estudios a corto plazo, se ha demostrado que la ghrelina mejora la función cardiaca y disminuye la resistencia vascular sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (Nagaya et al. Endocrinol Metab 2001, 86, 5854- 5859). En el sistema vascular, la ghrelina se ha demostrado que ejerce efectos vasodilatadores (Nagaya et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001, 280, R1483 R1487-) y posibles efectos

anti- inflamatorios que pueden ser de importancia potencial para el desarrollo de la aterosclerosis (Dixit et al. J Clin Invest 2004, 114, 57- 66).

Los compuestos definidos en el primero, segundo o tercer aspecto también pueden tener un potencial terapéutico para la protección de la sepsis (Chorny et al. 2008, J. Immunol, 180, 8.369 a 8377) y lesiones asociadas tales como en el pulmón (Wu et al ., 2007, 176, 805- 813); gastroprotección a partir de daño de mucosal y aceleración de la cicatrización, por ejemplo ulceración inducida por ácido (Ceranowicz et al J Physiol Pharmacol, 60, 87- 98); para la estimulación del crecimiento del cabello (EP1818061 A1), para la inhibición del crecimiento de células tumorales (GHE et al J Endocrinol 2000, 165, 139- 146; Cassoni et al J Clin Endocrinol, 2002, 143, 484- 491), aceleración de la recuperación de los pacientes después de una cirugía mayor (EE.UU. 6.194.578); aceleración de la recuperación de pacientes con quemaduras (EE.UU. 6.194.578); atenuación de las respuestas de catabolismo proteico después de cirugía mayor (EE.UU. 6.194.578); tratamiento del sistema nervioso central de pacientes sometidos a un procedimiento médico en combinación con antidepresivos (EE.UU. 2002/0002137 A1), aceleración de la reparación de fracturas de hueso y crecimiento de cartílago (EE.UU. 6.194.578), tratamiento o prevención de la osteoporosis, estimulación del sistema inmunológico, aceleración de la cicatrización de heridas (EE.UU. 6.194.578), tratamiento del retraso del crecimiento intrauterino, tratamiento del retraso del crecimiento asociado con la el síndrome de Prader- Willi, síndrome de Turner y síndrome de Noonan, tratamiento de la esquizofrenia, depresiones y enfermedad de Alzheimer, tratamiento de la disfunción pulmonar y dependencia de la ventilación, el tratamiento de la hiperinsulinemia incluyendo nesidioblastosis, tratamiento adyuvante para la inducción por ovulación, prevención de la disminución relacionada con la edad de la función tímica, mantenimiento de grosor de la piel (EE.UU. 6.194.578), mejora de la calidad del sueño (EE.UU. 6.071.926); homeostasis metabólica o la homeostasis renal (por ejemplo, en anciano frágil, EE.UU.6194578), mejoría del control glucémico (EE.UU. 6.251.902), el tratamiento del lupus eritematoso y enfermedad inflamatoria intestinal (EE.UU. 2002/0013320), así como la estimulación de los osteoblastos.

Por lo tanto, la invención se refiere en un segundo aspecto a los compuestos definidos en el primero, segundo o tercer aspecto para uso en medicina. Particularmente, los compuestos del primero, segundo o tercer aspecto tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se ha descrito anteriormente y en lo sucesivo. La invención proporciona así:

- un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, como un producto farmacéutico/para uso en medicina;

- un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, como un medicamento/para su uso como un medicamento;

- un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para el tratamiento de/para utilizar en el tratamiento de transtornos/enfermedadades donde la ghrelina o agonistas de los receptores de la ghrelina tienen un efecto beneficioso;

- un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para el tratamiento de/para su uso en el tratamiento de los trastornos y enfermedades caracterizadas por dismotilidad gastrointestinal (GI);

- un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para el tratamiento de/para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operatorio así como íleo de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio, inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), seudoobstrucción intestinal crónica, vaciado gástrico retardado asociado con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y la enfermedad de Crohn y vómitos;

- un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para el tratamiento de/para su uso en el tratamiento de gastroparesia;

- el uso de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos y enfermedades donde la ghrelina o agonistas de receptores de la ghrelina tienen un efecto beneficioso;

- el uso de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operativo, así como íleo de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio o inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo- obstrucción intestinal crónica, vaciado gástrico retardado asociado con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn y vómitos;

- el uso de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operativo, así como el íleo de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio o inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo- obstrucción intestinal crónica, vaciado gástrico retardado asociado con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y la enfermedad de Crohn y vómitos;

- el uso de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para el tratamiento de uno o más trastornos y enfermedades donde ghrelina o agonistas de receptores de la ghrelina tienen un efecto beneficioso;

- el uso de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para el tratamiento de la gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo post- operatorias íleo así como de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio o inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo- obstrucción intestinal crónica, retraso del vaciado gástrico asociado

con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn, y emesis;

- el uso de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operatorio así como íleo de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio o inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo- obstrucción intestinal crónica, retraso del vaciado gástrico asociado con condiciones de malnutrición, reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn y vómitos;

- un método para el tratamiento de los trastornos y enfermedades donde la ghrelina o agonistas de los receptores de la ghrelina tienen un efecto beneficioso que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente;

- un método para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post-operatorio así como íleo de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio o inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome de intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo-obstrucción intestinal crónica, retraso del vaciado gástrico asociado con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn y vómitos que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente;

- un método de modulación de la actividad del receptor de la ghrelina en un sujeto, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente;

Cuando se utiliza como un medicamento, un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formulan normalmente como una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención se refiere en un tercer aspecto a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según se define en el primero, segundo o tercer aspecto, y una o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede formularse para determinadas rutas de administración tales como la administración oral, administración parenteral, administración intranasal, sublingual y rectal, etc, en particular, administración intranasal y sublingual. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar compuestas en una forma sólida (incluyendo, sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones) . Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, *ej*., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, ej., silicio, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también

c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables,

emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1-75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el

pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, *ej.*, para el tratamiento de cáncer de piel, *ej.*, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Por lo tanto son particularmente apropiados para utilizar en formulaciones tópicas incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en el estado de la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

El presente invento además proporciona composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación que comprenden los compuestos del presente invento como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación del invento pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhídrida puede prepararse y almacenarse tal que su naturaleza anhídrida sea mantenida. Por consiguiente, composiciones anhídridas son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Ejemplos de empaques apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (ej., tubos), empaques blister, y empaques de tira.

El invento además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual el compuesto del presente invento como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, los cuales se conocen en la presente como "estabilizadores," incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, buffers de pH, o buffers de sales, etc.

La invención proporciona así

- una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en el primero, segundo o tercer aspecto y uno o más vehículos o excipientes;

- una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

El tratamiento como se define en la presente se puede aplicar como un único tratamiento único o puede implicar, además de un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto, la administración de otros ingredientes activos. Dicha terapia puede incluir, por ejemplo en combinación con un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto, una o más de las siguientes categorías de ingredientes activos:

Antagonistas de la dopamina D_2, por ejemplo, domperidona, metoclopramida e itoprida;

Agonistas de los receptores 5HT4, por ejemplo, cisaprida, cinitaprida, mosaprida, renzaprida, prucaloprida, tegaserod, y compuestos descritos en la patente WO 2005068461, 2005228014 EE.UU. y WO 2005080389, 2006100426 EE.UU, 2006100236 EE.UU., 2006135764 EE.UU., 2005277671 EE.UU., 2005092882 WO, WO 2005073222, 2005104896 JP, JP 2005082508, WO 2005021539, JP 2004277319, JP 2004277318, WO 2004026869, EP 1362857;

Agonistas de 5HT3 ej., pumosetrag;

Antagonistas de los receptores CCK_A, por ejemplo loxiglumida y dexloxiglumida;

Agonistas de los receptores de la motilina, por ejemplo, motilina, atilmotilina, eritromicina, alemcinal, mitemcinal, KOS 2187- y los compuestos descritos en el documento WO 2005060693;

Antagonistas μ-opioides ej. alvimopan y metilnaltrexona

Agonistas opioides, por ejemplo, asimadolina, loperamida y codeína;

Antagonistas de los receptores CRF- 1, por ejemplo GSK876008 y compuestos descritos en el documento WO 2004069257, WO 9940089, EE.UU. 6844351, WO 2005013997, WO 2005014557, WO 2005023806, WO 2005026126, WO 2005028480, WO 2005044793, WO 2005051954, WO 2005051954, WO 2005115399, WO 2005028480, WO 2005023806, WO 2006044958, WO 2010015655 y WO 2010015628;

Antagonistas de receptores de Glutamato, por ejemplo, AZD9272 y compuestos descritos en el documento WO 9902497, WO 2000020001, WO 200304758 y WO 2005030723;

Antagonistas de los receptores de Neuroquinina, ej., casopitant, saredutant nepadutrent, DNK- 333, SLV- 317, SLV321, SLV317 y los compuestos descritos en EP 96- 810237;

Antagonistas de los receptores de 5HT3 ej., alosetrón, cilansetron, ramosetron, azasetron, ondansetrón, granisetrón y tropisetrón DDP225;

Los antagonistas H_2 de histamina, ej., famotidina, cimetidina, nizatidina y rantidina: antagonistas H_4 de histamina. por ejemplo, JNJ7777120, JNJ10191584 y los compuestos descritos en EE.UU. 2006111416, WO 2006050965, WO 2005092066, 2005070550 WO 2005054239 EE.UU., EE.UU. 2005070527, EP 1505064;

Inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, tentoprazol, pantoprazol, esomeprazol, soraprazan revaprazan y AGN201904;

Activadores de canales de cloruro, ej., lubiprostona;

Activadores de la guanilato ciclasa, por ejemplo, la linaclotida;

Los antagonistas muscarínicos, por ejemplo, darifenacina, solifenacina, atropina, diciclovérina, butil bromuro de hicosina, propantelina, oxibutinina, bromuro de cimetropio, bromuro de pinaverio y bromuro de otilonio;

Antiespasmódicos, por ejemplo, mebeverina, tiropramida, alverina y aceite de menta;

Los laxantes estimulantes, por ejemplo, bisacodilo;

Laxantes osmóticos, ej., carbón activado con sorbitol, lactulosa, hidroxido de magnesio, y solución salina amortiguada por fosfato;

Ablandadores fecales, por ejemplo, concentrados senna, parafina líquida y aceite de cacahuete;

Absorbentes y suplementos de fibra, por ejemplo laxantes de fibra natural, tales como el salvado, metilcelulosa, cáscara de ispágula y esterculia;

Antiácidos, por ejemplo antiácidos de aluminio, magnesio y calcio, preparaciones que contienen simeticona y alginato;

relajantes GI, ej., resina de colestiramina;

Compuestos de bismuto, por ejemplo subsalicilato de bismuto;

Antagonistas de los receptores vanilloides, por ejemplo, compuestos descritos en los documentos WO 2002076946, WO 2004033435, WO 2005121116 y WO 2005120510;

Anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbemazepine, gabapentina y pregabalina;

Los AINE, por ejemplo aspirina, acetometafeno, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, indometacina, piricoxam, cetoprofeno, sulindac y diflunisal;

Inhibidores de la COX- 2 por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, valdecoxib, etoricoxib y los compuestos descritos en la patente WO 2004048314;

opiáceos, por ejemplo morfina, buprenorfina, diamorfina, dihidrocodeína, fentanilo y petidina;

Moduladores GABAB, por ejemplo racémicos y (R)- baclofeno, AZD3355, XP19986 y los compuestos descritos en el documento WO 2006001750 y WO 2004000856;

ligandos de los receptores CB, por ejemplo los compuestos descritos en el documento WO 2002042248 y WO 2003066603;

Bloqueadores de canales de calcio, por ejemplo ziconotida, AGI0- 003, PD- 217014 y los compuestos descritos en la patente WO 2006038594, 2006030211 y WO 2005068448;

Bloqueadores de los canales de sodio, por ejemplo lamotrigina, y los compuestos descritos en las patentes WO 2006023757, 2005097136, JP 2005206590 y WO 2005047270;

antidepresivos tricíclicos ej., clomipramina, amoxapina, nortripilina, amitriptilina, imipramina, desipramina, doxepina, trimipramina y protripilina;

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo, fluoxetina, paroxetina, citaprolam, sertralina, fluvoxamina, duloxetina;

ansiolíticos, por ejemplo milnacipran, tianeptina, MCI- 225 y dextofisopam;

antagonistas de CGRP, por ejemplo olcegepant y cizolirtina;
antagonistas de 5HT1D, por ejemplo, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmatriptan;
antagonistas de los receptores de bradiquinina, por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO 2000075107, 2002092556 y WO WO 20050851298.

Los compuestos del primero, segundo o tercer aspecto pueden además ser utilizados en combinación con otros agentes farmacológicamente activos para mejorar la absorción o la actividad del co- medicanto a través de mejoras en el vaciado gástrico, por ejemplo para mejorar la tasa de exposición de los fármacos anti- migraña como triptanos (sumatriptán, zolmitriptán, avitriptan, rizatriptán, etc) o las terapias contra la diabetes (por ejemplo, secretagogos de insulina o sensibilizantes, etc.

Los compuestos del primero, segundo o tercer aspecto pueden utilizarse en combinación con inhibidores de la bomba de protones (IBP), por ejemplo, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol, bloqueadores de los receptores histamina H2 (como la ranitidina, famotidina y cimetidina) o antiácidos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales como ERGE.

Un agonista del receptor de ghrelina como se define en el primero, segundo o tercer aspecto también se puede combinar con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con la obesidad, tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipemias, diabetes, apnea del sueño, asma, trastornos cardíacos, aterosclerosis, enfermedades macro y micro vasculares, esteatosis hepática, cáncer, trastornos de las articulaciones y trastornos de la vesícula biliar. Por ejemplo, un modulador del receptor de ghrelina de la fórmula I puede ser utilizado en combinación con otro agente terapéutico que reduce la presión sanguínea o que disminuye la relación de LDL: HDL o un agente que causa una disminución en los niveles circulantes de colesterol LDL, tal como, inhibidores de la HMG- CoA reductasa (3- hidroxi- 3-metilglutaril coenzima A reductasa). Adecuadamente, el inhibidor de la HMG- CoA reductasa es una estatina. En la presente solicitud, el término "agente reductor del colesterol" incluye también modificaciones químicas de los inhibidores de la HMG- CoA reductasa, tales como esteres, profármacos y metabolitos, ya sea activos o inactivos. En pacientes con diabetes

mellitus, los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes terapéuticos utilizados para tratar las complicaciones relacionadas con microangiopatías.

Un agonista del receptor de la ghrelina como se define en el primero, segundo o tercer aspecto puede ser utilizado junto con otras terapias para el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones asociadas, el síndrome metabólico y diabetes tipo 2. Estos incluyen, pero no se limitan a, fármacos de biguanida (por ejemplo, metformina), insulina (análogos sintéticos de insulina) antihiperglucémicos orales (estos se dividen en los reguladores de la glucosa prandial e inhibidores de la glucosidasa α-) y sulfonilureas, por ejemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida.

Un agonista del receptor de ghrelina como se define en el primero, segundo o tercer aspecto puede también usarse en combinación con un inhibidor del sistema de transporte biliar ileal ácido (inhibidor IBAT). La presente invención también incluye un agonista del receptor de la ghrelina como se define en el primero, segundo o tercer aspecto en combinación con una resina de unión de ácidos biliares. La presente invención también incluye un agonista del receptor de la ghrelina como se define en el primero, segundo o tercer aspecto en combinación con un agente secuestrante de ácido biliar, por ejemplo, colestipol o colestiramina o colestagel.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de: un inhibidor de CETP (proteína de transferencia de ésteres de colesterol); un antagonista la absorción del colesterol; un inhibidor de PTM (proteína de transferencia microsomal); un derivado de ácido nicotínico, incluidos los productos de combinación ly liberación lenta, un compuesto de fitosterol, probucol, un anticoagulante; un ácido graso omega- 3, otro compuesto contra la obesidad por ejemplo sibutramina, fentermina, orlistat, bupropión, efedrina, tiroxina, un compuesto antihipertensivo por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un antagonista de los receptores de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa- adrenérgico, un bloqueador

beta- adrenérgico, un bloqueador mixto alfa/beta adrenérgico, un estimulante adrenérgico, un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador AT- I, un salurético, un diurético o un vasodilatador, un antagonista del receptor de CBI/agonista inverso, un modulador de la hormona concentradora de melanina (HCM), un agonista del receptor de melanocortina- 4, un modulador del receptor de NPY, un modulador del receptor de la orexina, un inhibidor de diacilglicerol aciltransferasa- 1, un inhibidor de la diacilglicerol aciltransferasa- 2, un modulador de la proteínquinasa fosfoinosítida dependiente (PFD) o moduladores de los receptores nucleares, por ejemplo, LXR, FXR, RXR, GR, ERR [alfa], [beta], PP ARa, [beta], [gamma] y RORalpha, un agente modulador de la transmisión de monoaminas, por ejemplo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (IRNA), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina- serotonina (IRNS), un inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO), un agente antidepresivo tricíclico (AAT), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (Nassa), un agente antipsicótico por ejemplo olanzapina y clozapina, un modulador del receptor de la serotonina, leptina/modulador del receptor de leptina, ghrelina/modulador del receptor de la ghrelina, un inhibidor DPP- IV por ejemplo saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina o alogliptina; un inhibidor de SGLT- 2 por ejemplo Dapagliflozina; un activador de GLK, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente farmacéuticamente aceptable a un paciente.

La invención por lo tanto se refiere, en un cuarto aspecto a combinaciones que comprenden un compuesto según se define en el primero, segundo o tercer aspecto y uno o más ingredientes activos adicionales. La invención proporciona así

- una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto y uno o más agentes terapéuticamente activos;

- una composición farmacéutica combinada, adaptada para la administración simultánea o secuencial, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente; cantidad

terapéuticamente eficaz (s) de uno o más socios de combinación; uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

- una composición farmacéutica combinada como se define en la presente (i) como un farmacéutico, (ii) para utilizar en el tratamiento de una enfermedad mediada por ghrelina, (iii) en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por por ghrelina.

Según un aspecto adicional más de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de ghrelina como se define en el primero, segundo o tercer aspecto, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de dietas muy bajas en calorías (VLCD) o dietas bajas en calorías (LCD).

Por lo tanto, la invención también proporciona un método para el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones asociadas en un paciente que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto, en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un compuesto de una de las otras clases de compuestos descritos en esta combinación.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código., nombres genéricos o comerciales pueden ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o desde bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Los compuestos anteriormente mencionados, que pueden ser utilizados en combinación con un compuesto tal como se define en el primero, segundo o tercer aspecto, se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tales como en los documentos citados anteriormente.

En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un medicamento hormonal.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden ser típicamente en dosificación unitaria de 1- 1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50- 70 kg aproximadamente, o 1- 500 mg aproximadamente o 1- 250 mg

aproximadamente o 1- 150 mg aproximadamente o 0.5- 100 mg aproximadamente, o 1- 50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma. Un médico, médico clínico o veterinario con experiencia común puede fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* y *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, *ej.*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos del presente invento pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *ej.*, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, *ej.*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el rango entre concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar aproximadamente. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

La actividad de un compuesto según el presente invento puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro & in vivo*.

Experimental

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas son sintetizados mediante los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

Se debe entender que los compuestos orgánicos según las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno del tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación sólo puede representar una de las formas tautómeras posibles, se debe entender que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura elaborada.

Se entiende que la invención no se limita a las realizaciones divulgadas en la presente para ilustración, sino que abarca todas las formas de la misma que entran dentro del alcance de la descripción anterior.

Ejemplos

Condiciones Generales:

Los espectros de masa se ejecutan en los sistemas LCMS con ionización por electrospray. Estos fueron uno u otro combinaciones de Agilent 1100 HPLC/Espectrometro de Masas de Plataforma de Micromasas o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de Masas SQD. $[M + H]^+$ se refiere a pesos moleculares mono- isotópicos.

Los espectros de RMN se realizaron en acceso abierto Bruker Avance 400 espectrómetros de RMN con ICON- NMR. Los espectros se mide a 298K y se hace referencia utilizando el pico del disolvente. Las mediciones XRPD se ejecutan en un GADDS Bruker D8 Discover con radiaciones de cobre Kα. Longitud de onda: 1,54056 A (Cu), Configuración del generador: 40.00KV, 40.00mA, Monocromador, Detector: HI- STAR; Tamaño de marco: 1024 píxeles, rayo directo X: 513,5 píxeles, rayo directo Y: 515.50 píxeles, distancia del detector de muestra 30.35cm, dos cuadros combinados. Una cantidad de 2- 5mg del compuesto de prueba se colocó en un portaobjetos y se centró en el en el haz de rayos- X. Método de experimento: 2-theta de inicio: 4,0 grados, 2- Theta final: 35,6 grados; paso de integración numérica: 0,05 grados, tiempo de paso: 120 segundos, Temperatura: temperatura ambiente

Un experto en la técnica apreciará que un patrón de difracción de rayos X se puede obtener con un error de medición que es dependiente de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Se debe entender además que las intensidades relativas pueden variar también dependiendo de las condiciones experimentales y, en consecuencia, el orden exacto de la intensidad no debe ser tomado en cuenta. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es típicamente alrededor de 5% o menos, y tal grado de error de medición debe ser tenido en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción antes mencionados. En consecuencia, se debe entender que las formas cristalinas de la presente invención no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las figuras anexas divulgadas en la presente. Cualquiera de las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a los descritos en las figuras anexas caen dentro del alcance de la presente invención. La habilidad para averiguar las identidades

sustanciales de los patrones de difracción de rayos X está dentro del alcance de un experto en la técnica.

Mediciones TGA se ejecutan en un TA Instrument Q5000. El termograma TGA se registró como sigue: 0,5- 2 mg de sustancia de ensayo se pesó en el portamuestras abierto. La muestra se cargó en el horno, la temperatura se equilibró a 30 ° C y se calentó a 300° C a una tasa de calentamiento de 10ºC/min, bajo un flujo de nitrógeno a 25 ml/min.

Las mediciones DSC se ejecutan en un TA Instrumento Q1000. A menos que se indique lo contrario a través del documento, el termograma de DSC se registró como sigue: 0.5- 2 mg de la sustancia de ensayo se pesó en el portamuestras cerrado. Un portamuestras vacío se utilizó como referencia. La temperatura del aparato se ajustó a aproximadamente 40 °C y se calentó a 300 °C a una tasa de calentamiento de 10ºC/min, bajo un flujo de nitrógeno de 50 ml/min. El instrumento se calibró para la temperatura y la entalpía con Indio, con al menos 99,9999% de pureza. El flujo de calor, que se normalizó por un peso de muestra, se graficó frente a la temperatura de la muestra medida. Los datos se presentan en unidades de vatios/gramo ("W/g"). La grafica se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo. El pico endotérmico de fusión fue evaluado para temperatura de inicio extrapolada, la temperatura pico, y el calor de fusión en este análisis.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben ser interpretados como limitaciones al respecto. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, compuestos intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

AA	acetato de amonio
BOC	butil carboxilo terciario
br	general

conc	concentrado
d	doblete
dd	doble de dobletes
DBU	1,8- diazabiciclo [5.4.0] undec- 7- eno
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	N, N- dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	calorimetría de barrido diferencial
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora (s)
HCl	ácido de hidrocloruro de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
Int.	intermedio
LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	bis (trimetilsilil) amida de litio
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
m	multiplete
min	minutos
ml	mililitro (s)
m/z	masa a tasa de carga
NBS	N- bromosuccinimida
NH_4Cl	cloruro de amonio
RMN	resonancia magnética nuclear
O/N	durante la noche
ppm	partes por millón
PS	polímero de apoyo

EP- AX	PE- intercambio de aniones (por ejemplo, Columnas Isolute ® PE- AX desde Biotage)
Rt	temperatura ambiente
Rf	factor de retención
Rt.	tiempo de retención
s	sencillo
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
SCX- 2	intercambio catiónico fuerte (por ejemplo, columnas Isolute ® SCX- 2 de Biotage)
t	triplete
® T3P	anhídrido propilfosfónico
TBME	terc- butil metil éter
TBSCl	cloruro de terc- butildimetilsililo
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TGA	análisis termogravimétrico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
XRPD	difracción de rayos X de polvos

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas fueron sintetizados utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

Los diversos materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse, cuando proceda, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen a partir de proveedores comerciales y se utilizan sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de compuestos mediante procedimientos formadores de sales conocidos.

Si no se indica lo contrario, las condiciones de HPLC analítica son las siguientes:

Método LowpH_v002

Columna	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3,0 m
Temperatura de la columna	50 ° C
Eluyentes	A: H_2O, B: metanol, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de Flujo	1.0 ml/min
Gradiente	5% a 95% B en 2,0 min, 0,2 min 95% B

Método 2minLC_v003

Columna	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de la columna	50 ° C
Eluyentes	A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de Flujo	0,8 ml/min
Gradient	0.20 min B 5%; 5% a 95% B en 1.30 minutos, 0.25 min 95% B

Método LowpH_30_v001

Columna	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3,0 m
Temperatura de Columna	40 ° C
Eluyentes	A: H_2O, B: metanol, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de Flujo	1.2 ml/min
Gradient	30% a 95% B en 2.0 min, 0.2 min 95% B

Método LowpH_30_v002

Columna	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3.0 □ m
Temperatura de la columna	50 ° C
Eluyentes	A: H_2O, B: metanol, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de Flujo	1.0 ml/min
Gradiente	30% a 95% B en 2,0 min, 0,2 min 95% B

Método IC45MeOH_DEA

Columna:	Chiralpak IC- H, 250x10 mm, µ5 m
Fase móvil:	45% MeOH +0.1% DEA/55% CO2

Detección:	UV @ 220 nm
Tasa de flujo:	10 ml/min

Método LUXC2_45MeOH_AA

Columna:	Phenomenex Lux- C2, 250x10 mm, 5 µm
Fase móvil:	45% MeOH (20 mM acetato de amonio)/55% CO_2
Detección:	UV @ 220 nm
Tasa de flujo:	10 ml/min

Método LUXC2_50MeOH_AA

Columna:	Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	50% metanol + 20 mM Acetato de Amonio/50% CO2
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método IC35MeOH_AA

Columna:	Chiralpak CI, 250 x 10 mm, 5 µm (2 columnas acopladas entre sí)
Fase móvil:	35% metanol + 20 mM acetato de amonio/65% CO_2
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método IC40MeOH_AA

Columna:	Chiralpak CI, 250 x 10 mm, 5 µm (2 columnas acopladas entre sí)
Fase móvil:	40% de metanol + 20 mM de acetato de amonio/60% de CO2
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método AD25MEOH_DEA

Columna:	Chiralpak AD- H, 250 x 10 mm, 5 micras (2 columnas acopladas entre sí)
Fase móvil:	25% metanol + 0.1% DEA/75% CO2
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método IC35IPA_DEA

Columna:	Chiralpak IC 250 x 10 mm, 5 micras (2 columnas en serie)
Fase móvil:	35% metanol + 0,1% v/v DEA/65% CO2
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método AD30IPA_AmmAc

Columna:	Chiralcel AD- H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	30% isopropanol + 20 mM acetato de amonio/CO2 70%
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método AD40IPA_AmmAc

Columna:	Chiralcel AD- H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	40% de isopropanol + 20 mM acetato de amonio/CO2 al 60%
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método OD30MEOH_AA

Columna:	Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	30% metanol + 20 mM acetato de amonio/70% CO2
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método OD30MEOH_AA_1

Columna:	OD- H 250 x 20 mm, 5 µm
Fase móvil:	30% metanol + 20 mM de acetato de amonio/70% de CO2
Flujo:	70 ml/min

Método OD40MEOH_AA

Columna:	Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	Metanol al 40% + 0.1% DEA/CO2 al 60%
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método OD50MeOH_AA

Columna:	Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	50% metanol + 20 mM de acetato de amonio)/50% CO2
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método AD45IPA_DEA

Columna:	Chiralcel AD- H 250 x 10 mm, 5 micras
Fase móvil:	45% isopropanol + 0,1% v/v DEA/55% CO2
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método OD40IPA_AA

Columna:	Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	40% isopropanol + 20 mM Acetato de Amonio/CO2 al 60%
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método OD30MEOH_DEA

Columna:	Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm

Fase móvil:	30% metanol + 0.1% v/v DEA/CO2 al 70%
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método OD_35_MEOH_DEA

Columna:	Chiralpak AD- 3 150 x 2,1 mm, 3 µm
Fase móvil:	5% metanol + 0.1% v/v DEA/95% CO2
Flujo:	0.4 ml/min
Detección:	UV a 220 nm y 254 nm

Método OD45MEOH_AA

Columna:	OD- H 4.6x100mm, 5 µm,
fase móvil:	45% MeOH (20 mM acetato de amonio)/CO2 al 55%,
Tasa de flujo:	60ml/min,

Método OD45MEOH_AA_1

Columna:	OD- H 20 x 250 mm, 5µm,
fase Mobile:	45% de MeOH (20 mM de acetato de amonio)/CO2 al 55%
Flujo:	60 ml/min

Método: OJ15MEOH_AA

Columna:	Chiralcel DO- H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	15% de metanol + 20 mM de acetato de amonio/CO2 al 85%
Flujo:	10 ml/min
Detección:	UV @ 220 nm

Método AD50IPA_DEA

Columna:	Chiralcel AD- H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	isopropanol al 50% + 0,1% v/v DEA/CO2 al 50%
Flujo:	10 ml/min

Detección: UV @ 220 nm

Método OD35IPA_AA

Columna: Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 micras

Fase móvil: 35% de 2- propanol + 20 mM Ammoniumn acetato/65% de CO2

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV @ 220 nm

Método OD40MeOH_DEA

Columna: Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm

Fase móvil: Metanol al 40% + 0.1% DEA/CO_2 al 60%

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV @ 220 nm

Método OD25IPA_DEA

Columna: Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm

Fase móvil: 25% de isopropanol + 0,1% v/v DEA/CO2 al 75%

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV @ 220 nm

Método OD30IPA_DEA

Columna: Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm

Fase móvil: isopropanol al 30% + 0,1% v/v DEA/CO2 al 70%

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV @ 220 nm

Método OD45IPA_DEA

Columna: Chiralcel OD- H 250 x 10 mm, 5 µm

Fase móvil: Isopropanol al 45% + 0,1% v/v DEA/CO_2 al 55%

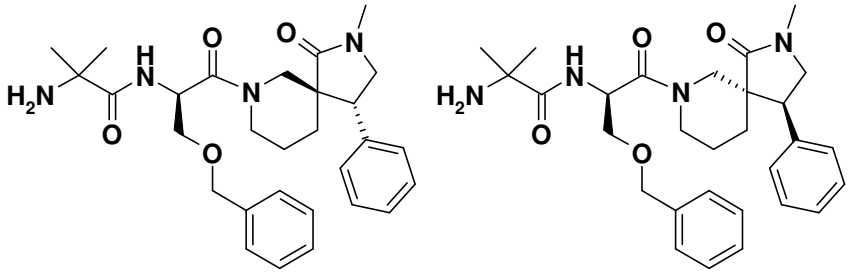
Flujo: 10 ml/min

Detección: UV @ 220 nm

Preparación de compuestos Finales

Ejemplo 1,0 (i) y 1,0 (ii)

Diastereómeros y 2- Amino- N- [(R)- 1- benzyloxymethyl- 2- ((4R,5S)- 2- methyl- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida y 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida



(4R, 5S)- estereoisómero (4S, 5R)- estereoisómero

Paso 1: Terc- Butil 1- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- ilamino)- 2- metil- 1- oxopropan- 2- ilcarbamato de terc- butilo.

Una mezcla que comprende ácido (R)- 3- (benciloxi)- 2- (2- (terc- butoxicarbonilamino)- 2- metil propanamido)propanoico (Intermedio 3A) (800 mg, 2,103 mmol) y una mezcla racémica de (4R, 5S)- 2- metil- 4- fenil- 2,7- diazaespiro [4,5] decan- 1- ona y (4S, 5R)- 2- metil- 4- fenil- 2,7- diazaespiro [4,5] decan- 1- ona (Intermedio 1A) (514 mg, 2,103 mmol) en DMF (10 ml) se trató con DIPEA (1,102 ml, 6,31 mmol) y ® T3P (agente de acoplamiento de amidas 50% en DMF, 2,455 ml, 4,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0- 100% en iso- hexano proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca.

LC- MS Rt 2,59 min; EM m/z 608 [M + H] +; Método LowpH_v002.

Paso 2:

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida

1- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- ilamino)- 2- metil- 1- oxopropan- 2- ilcarbamato de tert- Butilo(1,18 g, 1,945 mmol) en DCM (15 ml) se trató con TFA (7 ml, 91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre EtOAc (200 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros;

LC- MS Rt 2,09 minutos; MS m/z 508 [M + H] +; Método LowpH_v002.

La separación de los diastereómeros por Cromatografía de Fluidos Supercríticos usando las siguientes condiciones proporcionó los compuestos enumerados a continuación:

Fase móvil:	45% MeOH + 20 mM acetato de amonio/CO_2 al 65%
Columna:	Chiralcel OD- H, 250 x 10 mm ID, 5 micras
Detección:	UV 220 nm @
Tasa de flujo:	10 ml/min

Ejemplo 1,0 (i) Primer pico eluido Rt = 3.31 minutos. Diastereómero 1:

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4R,5S)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida

LC- MS Rt 2,10 minutos; MS m/z 508 $[M + H]^+$, método Low pH_v002

Ejemplo 1,0 (ii) En segundo pico eluido Rt = 7.31 minutos. Diastereómero 2:

Rt 2,09 min; EM m/z 508 [M + H] +; método de bajo pH_v002

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida

^{1}H RMN (d6- DMSO, 500MHz, 398K) □ 1.9 a 1.23 (2H, m), 1,26 (3H, s), 1,27 (3H, m), 1,40- 1,51 (1H, m), 1,58- 1,69 (1H, m), 2,86 (3H, s), 03.02 a 03.13 (1H, m ancho), 3,19 (1H, ddd), 3,25 a 3,36 (2H, m), 3,60 a 3,87 (4H, m), 3,90 hasta 4,03 (1H, br m), 4,53 (2H, m), 4,97 (1H, dd), 7.10 hasta 7.18 (2H, m), 7.19- 7.36 (8H, m).

La estereoquímica de los Ejemplos 1.0 (i) y 1.0 (ii) fue asignada utilizando análisis de estructura cristalina de rayos- X.

En otra realización de la invención, se proporciona las formas cristalinas I, II, III y IV de la sal de L- malato del compuesto del Ejemplo 1.0 (ii), 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida y un proceso para fabricar dichas formas cristalinas. Las formas cristalinas divulgadas de sal de L- malato proporcionan una mejora significativa en las propiedades de procesamiento en comparación con la forma amorfa de base libre, y las propiedades físico- químicas (por ejemplo, punto de fusión más alto, solubilidad acuosa aumentada).

Proceso para preparar formas cristalinas de la sal de L- malato del compuesto del Ejemplo 1.0 (ii):

Método A:

20 mg de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida fue tomada en un tubo y se agregó 5.6 mg de ácido L- málico. Se agregaron 500 uL de acetato de etilo y los sólidos se disolvieron mediante calentamiento suave. Los cristales comienzan a aparecer al reposar a temperatura ambiente, la pasta aguada fue ciclada por temperatura sobre 5- 50 ° C. Se agregaron 400 uL adicionales de acetato de etilo, el líquido se decantó luego después de la centrifugación. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 40 ° C durante 30 min. El patrón XRPD indicó sólidos cristalinos con un patrón único (Fig. 1).

La forma cristalina I se obtuvo como un solvato.

Método B:

Se tomaron 20 mg de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida en un tubo y se agregó 5,6 mg de ácido L- málico. Se agregó 500 uL de acetona y los sólidos se disolvieron mediante calentamiento suave. Los cristales comienzan a aparecer al reposar a temperatura ambiente, la pasta aguada fue ciclada a temperatura sobre 5- 50° C. Se agregó 400 uL de acetona, luego el líquido se decantó después de la centrifugación. Los sólidos se secaron en un horno de vacio a 40 °C durante 30 min. El patrón XRPD indicó sólidos cristalinos con un patrón único (fig. 2). Se obtuvo una forma cristalina II.

Método C:

Se formó alrededor de 306 mg de sal mediante la adición de cantidades equimolares de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida y ácido L- málico; luego se disolvió en MeOH/BuOAc. Los sólidos formados se separaron luego por filtración al vacío a 100 °C durante 2h para producir 220 mg de polvo blanco. Se obtuvo la forma cristalina III (fig. 3).

Método D:

Se llevaron 100 mg de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida a un tubo y se agregó 27,1 mg de ácido L- málico. Los componentes se disolvieron mediante la adición de 2 ml de acetato de etilo junto con calentamiento suave. Los cristales comienzan a aparecer rápidamente. La pasta aguada se agitó a 45 ° C durante 10 h. Después se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a los cristales 2 ml adicionales de acetato de etilo. Luego la pasta aguada se filtró y se secó al vacío. Los resultados de XRPD y TGA indicaron la presencia de un solvato. Los sólidos se secaron adicionalmente a 100 °C durante otros 60 min. El solvato cristalino se aisló con la pureza de alrededor de 97%. Se obtuvo la forma cristalina IV (fig. 4).

Tabla A: Datos de XRPD del Ejemplo 1.0 (ii) de la Forma cristalina I de sal de L- malato (Método A)

Ángulo 2- theta °	**Valor d Angstrom**
8,493	10,40220
15.574	5,68525
19.339	4,58586
20.842	4,25847

error +/- 0,2 °.

Tabla B: Datos de XRPD del Ejemplo 1.0 (ii) de la forma cristalina II de sal de malato(Método B)

Ángulo 2- theta °	**Valor d Angstrom**
8,383	10,53930
11.724	7,54226
17.918	4,94627
19.237	4,61015

error +/- 0.2 °.

Tabla C: Datos XRPD del Ejemplo 1.0 (ii) forma cristalina III de sal de malato (Método C)

Ángulo 2- theta °	**Valor d Angstrom**
10.084	8,76420
16.209	5,46375
20.166	4,39979
22.325	3,97880

error +/- 0,2 °.

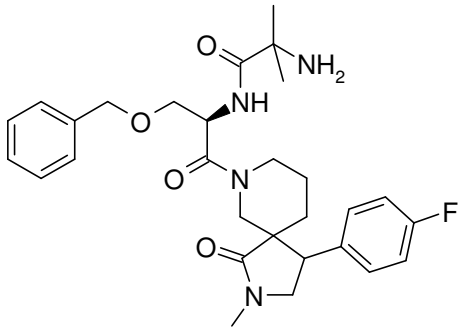
Tabla D: Datos de XRPD del Ejemplo 1,0 (ii) forma cristalina IV de sal de malato (Método D)

Ángulo 2- theta °	**Valor d Angstrom**
10.039	8,80389
16.169	5,47723
17.333	5,11200
20.130	4,40759

error +/- 0,2 °.

Ejemplo 1,2

2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -((4S, 5R) -4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida



Paso 1: 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

A una solución agitada del ácido (R) -3 -benciloxi -2 -(2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metilpropionilamino) -propiónico (Intermedio 3A) (344 mg, 0.904 mmol) y 4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (270 mg, 0.904 mmol) en MeCN (4 ml) se añadió gota a gota una solución de ® T3P (50% en EtOAc) (1.055 ml, 1.807 mmol) a temperatura

ambiente. La solución incolora resultante se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo utilizando DCM (3 x 10 ml), las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10% (10 ml), se secaron (MgSO4) y después se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (546 mg, 97%) como un sólido amorfo blanco.

LCMS Método 2minLC_v003, Rt 1,24 min; MSm/z 625,8 [M+H]+

Paso 2: 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

A una solución agitada de 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (540 mg, 0.864 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió gota a gota TFA (0.666 ml, 8.64 mmol). La solución resultante de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo utilizando DCM (3 x 10 ml), las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), luego se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida como un aceite incoloro.

El compuesto del título se aisló mediante cromatografía de SFC.

SFC Rt 5.75 minutos; Método AD25MEOH_DEA

LCMS Método 2minLC_v003; Rt 0,97 min; MSm/z 525 [M+H]+;

^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K) □ 1.01 -2.52 (2H, señal br), 1.11 -1.21 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.43 -1.52 (1H, m), 1.61 -1.70 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.02 -3.14 (1H, m), 3.14 -3.26 (1H, dt), 3.29 -3.37 (2H, m), 3.65 (1H, dd), 3.68 -3.84 (3H, m), 3.90 -4.08 (1h, br m), 4.50 -4.60 (2H, m), 4.96 (1H, t), 7.05 (2H, dd), 7.19 (2H, dd), 7.23 -7.38 (5H, m).

La estereoquímica absoluta se determinó por rayos X de 4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona.

En otra realización de la invención se proporciona una forma cristalina I de la sal de L -malato del compuesto del ejemplo 1,2, 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -((4S,5R) -4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida y un proceso para preparar dicha forma cristalina. La forma cristalina divulgada de L -malato proporciona una mejora significativa en propiedades de procesamiento en comparación con la forma amorfa de base libre, y las propiedades físico -químicas (por ejemplo, punto de fusión más alto, solubilidad acuosa aumentada).

Proceso para preparar formas cristalinas de la sal de L -malato del compuesto del Ejemplo 1.2:

Se pesó 50 mg de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -((4S, 5R) -4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida en un tubo de vidrio, 12.8 mg de ácido L -málico (contraión) en cada tubo. Luego los sólidos se disolvieron en 0.2 ml de metanol el cual luego se evaporó al vacío. Se añadió 500 uL de acetona a cada frasco. Luego los tubos fueron sometidos a ciclado térmico entre 5 -35 ° C durante 2 días. Los sólidos procedentes de los tubos se aislaron por centrifugación y luego se secaron al vacío, como se muestra en fig. 9.

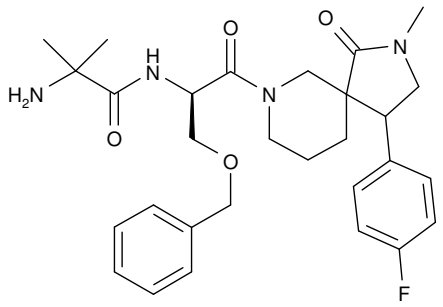
Tabla A:Datos XRPD del ejemplo 1.2 formacristalina I de sal de L -malato

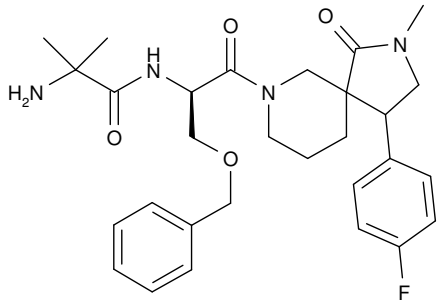
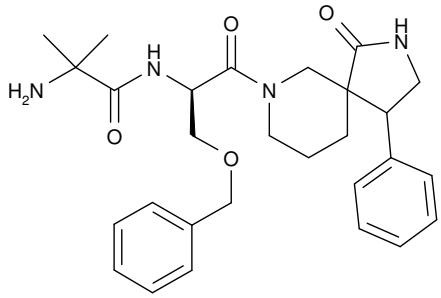
Ángulo 2 -theta °	Valor d Angstrom
8.767	10.07782
12.998	6.80554
17.354	5.10588
19.847	4.46962

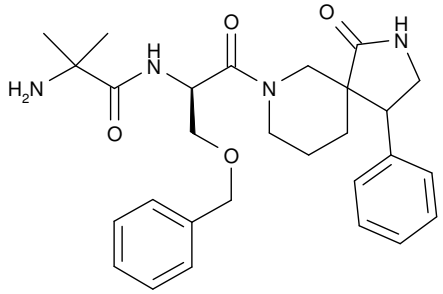
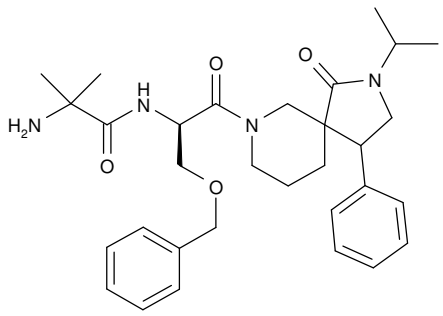
error de +/ -0.2 °.

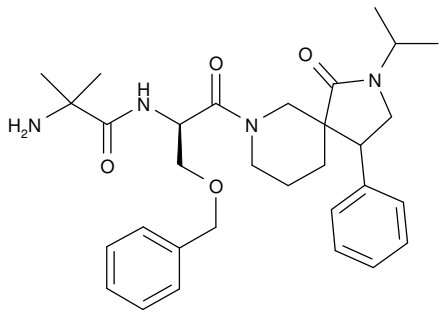
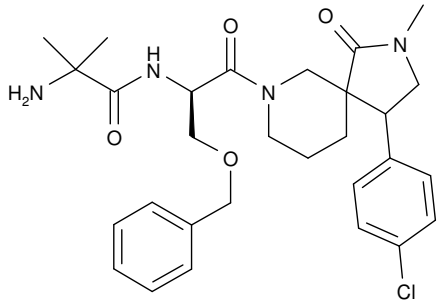
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 1) se prepararon por un método similar al del Ejemplo 1.0 a partir de los Intermedios 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 4G 3K, 3J y la espiropiperidina apropiado (ya sea comercialmente disponible o preparaciones descritas a continuación), o utilizando el intermedio 5A como el amino ácido BOC protegido apropiado disponible comercialmente (de una manera evidente para alguien experto en la materia).

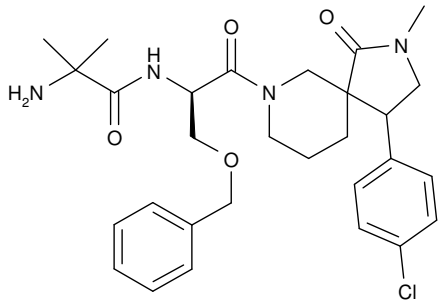
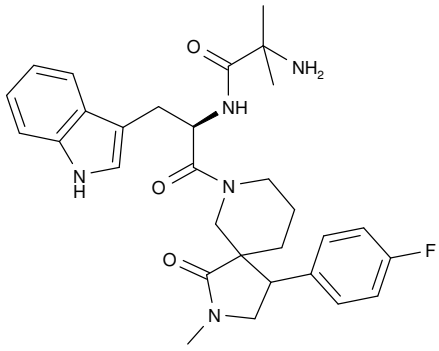
Tabla 1

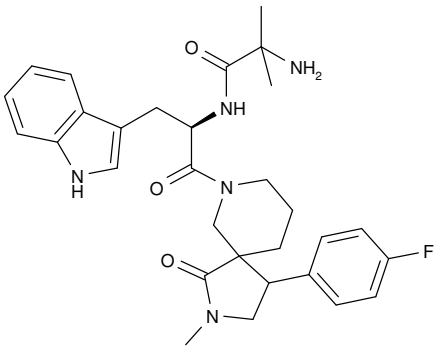
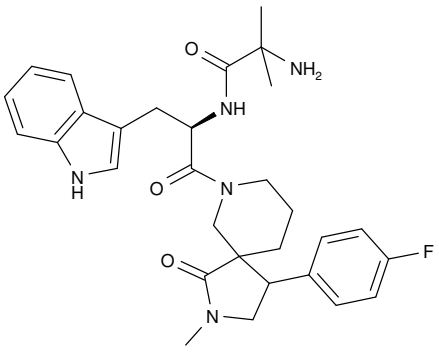
Ej.	Estructura	Nombre	RMN / [M+H]+ Método LC -MS Método SFC
1.1		Mezcla diasteréomerica de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_30_v002 Rt 1,62 min; MSm/z 525 [M+H]+;

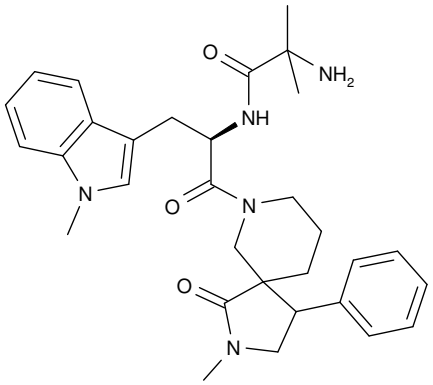
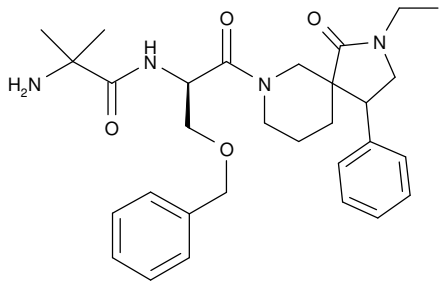
1.2		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método 2minLC_v003RRt 0.97 min; MSm/z 525 [M+H]+; SFC Rt 5,75 minutos; Método AD25MEOH_DEA
1.3		Diastereómero individual de2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -oxo -1 -(1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il)propan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método 2minLC_v003 Rt 0.93 min; MSm/z 493 [M+H]+; SFC Rt 7,74 minutos; Método IC45MeOH_DEA

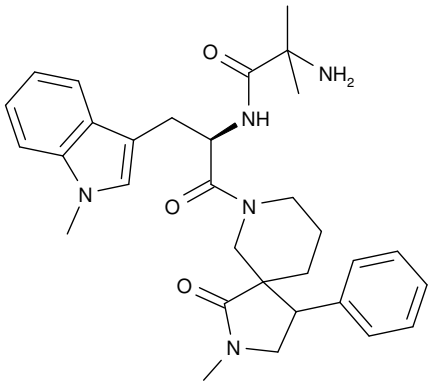
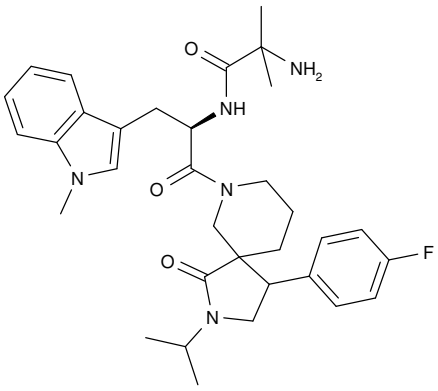
1.4		Diastereómero individual de2 - Amino -N -((2R) -3 - (benciloxi) -1 -oxo -1 -(1 -oxo -4 -fenil -2,7 - diazaespiro[4.5]decan -7 -il)propan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	SFC Rt 9.39 min Método IC45MeOH_DEA
1.5		Diastereómero Individual de 2 - amino -N -((2R) -3 - (benciloxi) -1 -(2 - isopropil -1 -oxo -4 - fenil -2,7 -diaza espiro [4,5] decan -7 - il) -1 -oxopropan -2 - il) -2 - metilpropanamida (Separados por SFC)	Método 2minLC_v003 Rt 1.02 min; MSm/z 535 [M+H]+; SFC Rt 5.72 minutos; Método IC35IPA_DEA

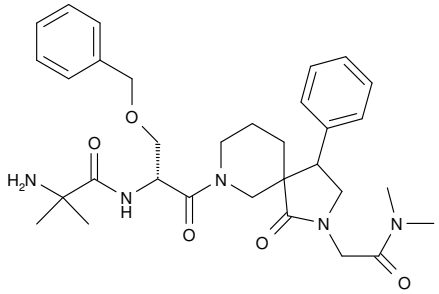
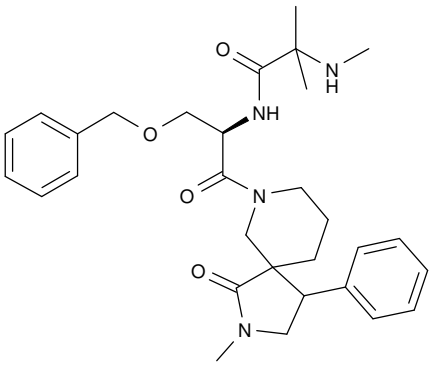
1.6		Diastereómero Individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -isopropil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diaza espiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método 2minLC_v003 Rt 1.02 min; MSm/z 535 [M+H]+; SFC Rt 7.07 minutos; Método IC35IPA_DEA
1.7		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -clorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diaza espiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método 2minLC_v003 Rt 1.01 min; MSm/z 541 [M+H]+; SFC Rt 5.43 minutos; Método IC45MEOH_DEA

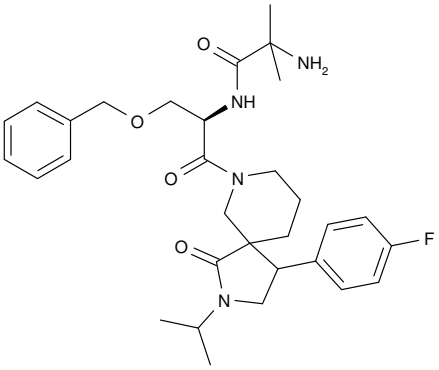
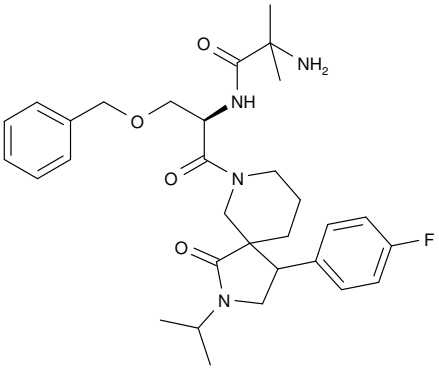
1.8		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -clorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diaza espiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método 2minLC_v003 Rt 1.00 min; MSm/z 541 [M+H]+; SFC Rt 7.8 minutos; Método IC45MEOH_DEA
1.9		Mezcla diastereomérica de 2 -Amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.1 minutos; MSm/z 534 [M+H]+;

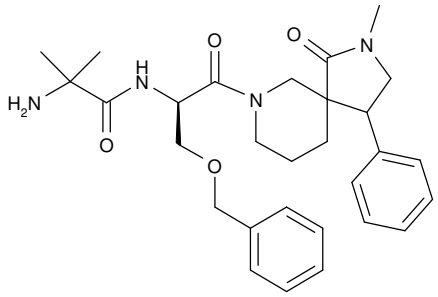
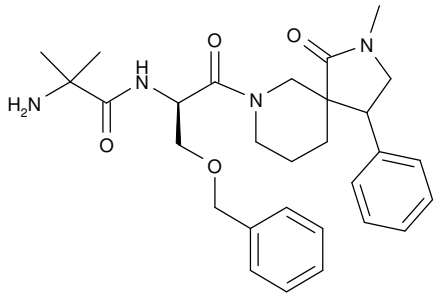
1.10		Diastereómero individual de2 -Amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.09 min; MSm/z 534 [M+H]+; SFC Rt 7.13 minutos; Método AD30IPA_AmmAc
1.11		Diastereómero individual de2 -Amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.08 min; MSm/z 534 [M+H]+; SFC Rt 3.6 minutos; Método AD30IPA_AmmAc

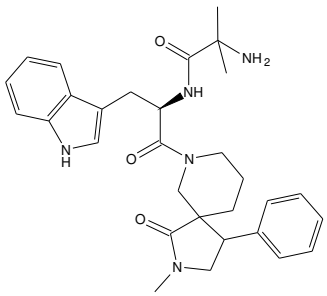
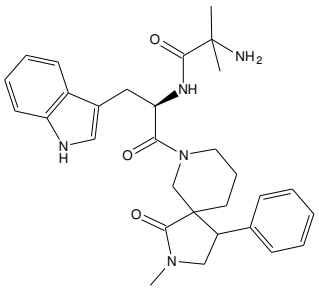
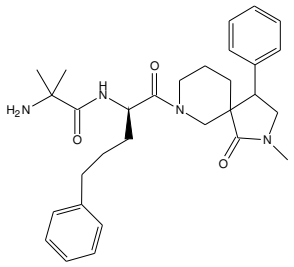
1.12		Mezcla diastereomérica de 2 -Amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il)propanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.15 min; MSm/z 530 [M+H]+;
1.13		Mezcla diastereomérica de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -etil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.98 min; MSm/z 521 [M+H]+;

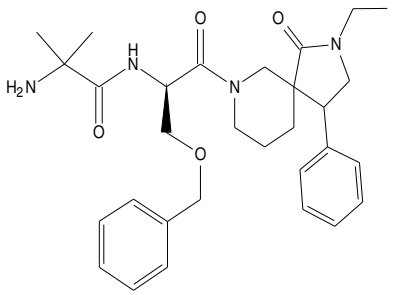
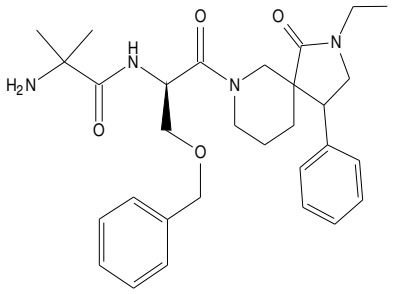
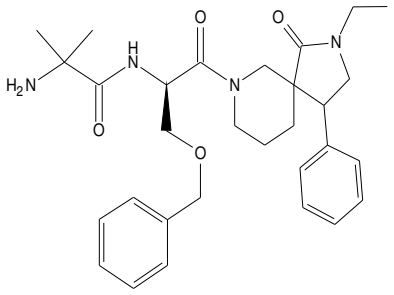
1.14		Diastereómero individual de2 - Amino -2 -metil -N - ((2R) -1 -(2 -metil -1 - oxo -4 -fenil -2,7 - diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1 -metil - 1H -indol -3 -il) -1 - oxopropan -2 - il)propanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.13 min; MSm/z 530 [M+H]+; SFC Rt 4.29 minutos; Método AD40IPA_AmmAc
1.15		Diastereómero individual de 2 - Amino -N -((2R) -1 - (4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 - diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1 -metil - 1H -indol -3 -il) -1 - oxopropan -2 -il) -2 - metilpropanamida propanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.27 min; MSm/z 576 [M+H]+; SFC Rt 3.57 minutos; Método OD30MEOH_AA

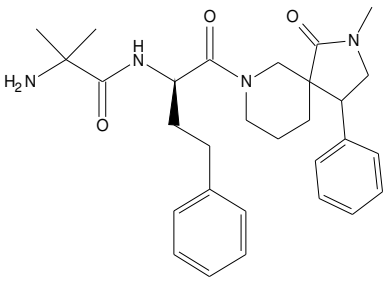
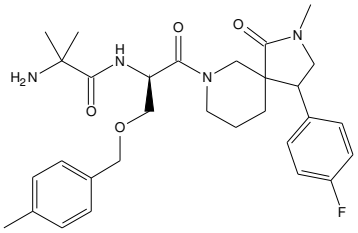
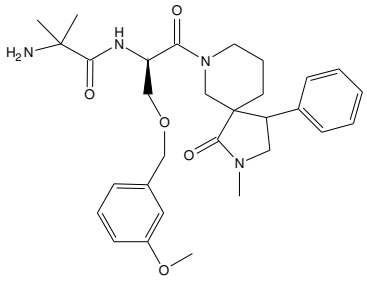
1.16		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -(2 -(dimetilamino) -2 -oxoetil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diaza espiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.11 min; MSm/z 578 [M+H]+; SFC Rt 6.4 minutos; Método OD50MeOH_AA
1.17		Diastereómero individual deN -((2R) -3 -(Benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metil -2 -(metilamino) propanamida propanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.12 min; MS m/z 521 [M+H]+; SFC Rt 5.13 minutos; Método OD30MEOH_AA

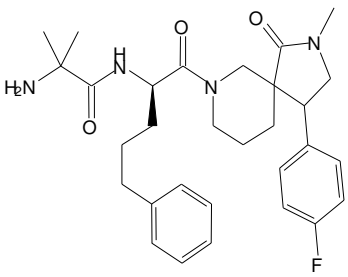
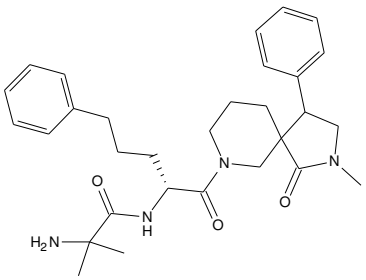
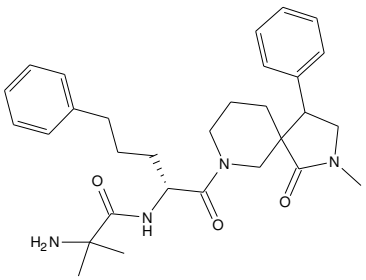
1.18		Diastereómero individual de2 - Amino -N -((2R) -3 - (benciloxi) -1 -(4 -(4 - fluorofenil) -2 - isopropil -1 -oxo -2,7 - diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan - 2 -il) -2 - metilpropanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2,2 minutos; MSm/z 553 [M+H]+; SFC Rt 8.91 minutos; Método IC40MeOH_AA
1.19		Diastereómero individual de2 - Amino -N -((2R) -3 - (benciloxi) -1 -(4 -(4 - fluorofenil) -2 - isopropil -1 -oxo -2,7 - diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan - 2 -il) -2 - metilpropanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.21 min; MSm/z 553 [M+H]+; SFC Rt. 11.54 minutos; Método IC40MeOH_AA

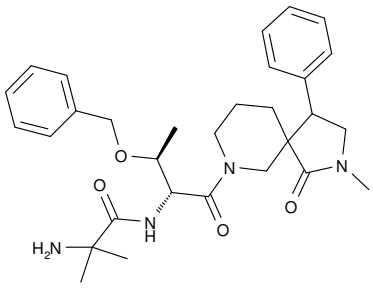
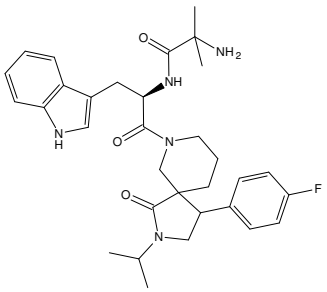
1.20		Diastereómero individual de 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.07 minutos, m/z 507.5 [M+H]+ SFC Rt 5.04 min Método LUXC2_45MeOH_AA
1.21		Diastereómero Individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida (Separados por SFC)	Método LowpH_v002 Rt 2.07 minutos, m/z 507.5 [M+H]+ SFC Rt 6.47 min Método LUXC2_45MeOH_AA

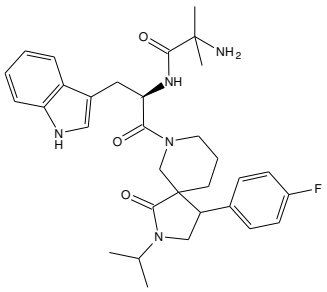
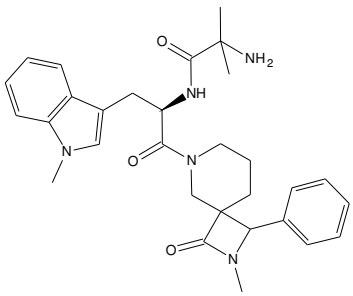
1.22		Diastereómero individual de N -((2R) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -amino -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.04 minutos, m/z 516.5 [M+H]+ SFC Rt 4.55 min Método AD30IPA_AA
1.23		Diastereómero individual de N -((2R) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -amino -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.06 minutos, m/z 516.5 [M+H]+ SFC Rt 7.42 min Método AD30IPA_AA
1.24		Mezcla diastereomérica de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpentan -2 -il)propanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.15 minutos, m/z 505.53 [M+H]+

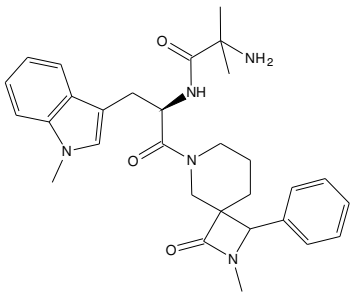
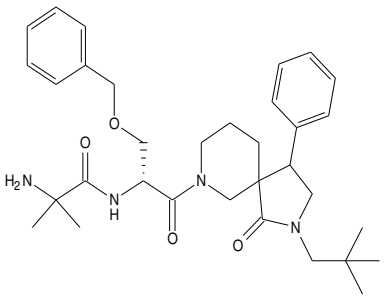
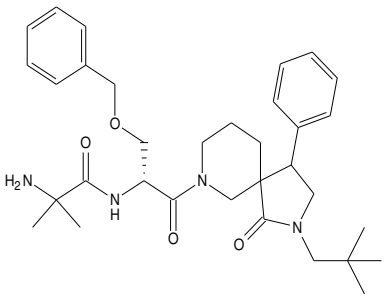
1.25		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -etil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0,99 minutos, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 12,51 min Método IC35MeOH_AA
1.26		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -etil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.99 minutos, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 14.64 min Método IC35MeOH_AA
1.27		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -etil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.99 minutos, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 19.00 min Método IC35MeOH_AA

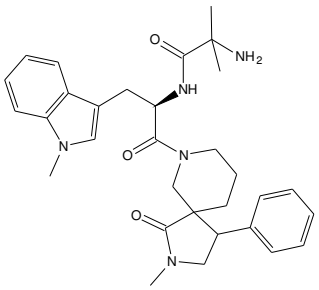
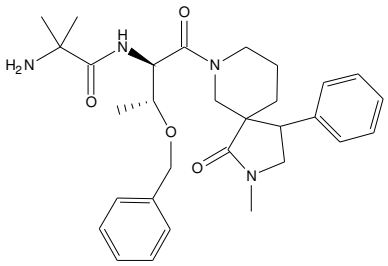
1.28		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -4 -fenilbutan -2 -il)propanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.96 minutos, m/z 491.4 [M+H]+ SFC Rt 5.31 min Método LUXC2_50MeOH_AA
1.29		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(4 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 10minLC_v003 Rt 3.41 min; MSm/z 539.4 [M+H]+; SFC Rt OD50MeOH_AA 4.84 Método min
1.30		Mezcla Diastereomérica de 2 -amino -N -((2R) -3 -(3 -metoxibenciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.12 minutos, m/z 537.52 [M+H]+

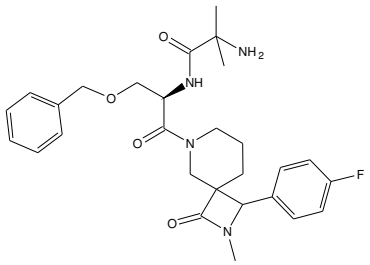
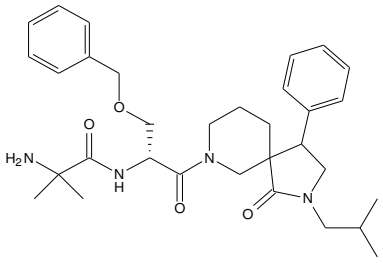
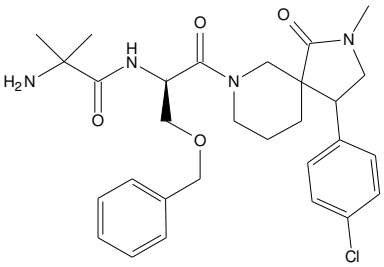
1.31		Mezcla Diastereomérica de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpentan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.98 minutos, m/z 523.4 [M+H]+
1.32		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpentan -2 -il)propanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.22 minutos, m/z 505.47 [M+H]+ SFC Rt 5.38 minutos Método LUXC2_45MeOH_AA
1.33		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpentan -2 -il)propanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.22 minutos, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 8.32 minutos Método LUXC2_45MeOH_AA

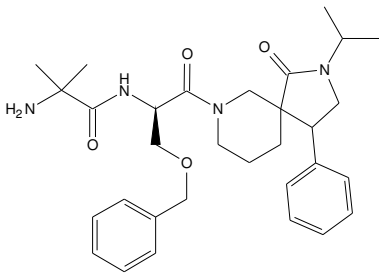
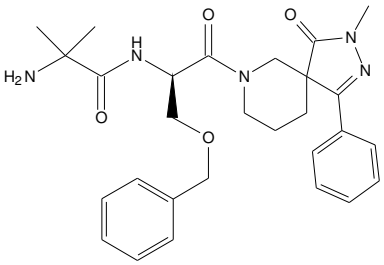
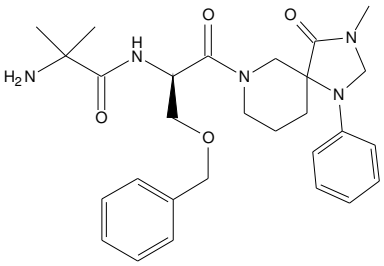
1.34		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R,3S) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxobutan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH 2MinLC_v003 Rt 0.98 minutos, m/z 521.4 [M+H]+ SFC Rt 4.15 AD30IPA_AmmAc Método minutos
1,35		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2,18 minutos, m/z 562,5 [M+H]+ Método SFC Rt 4,66 min OD30MEOH_AA

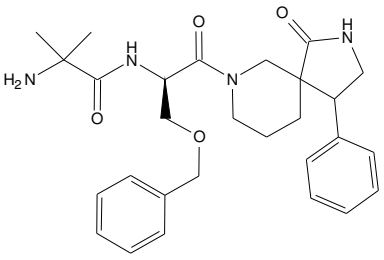
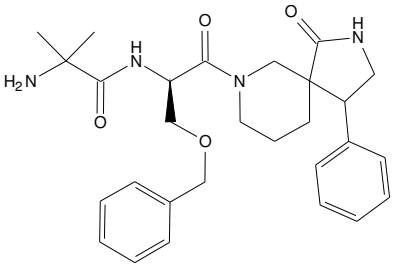
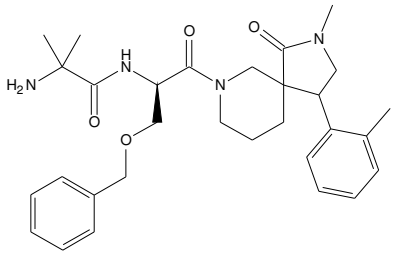
1.36		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.19 minutos, m/z 562.5 [M+H]+ SFC Rt 3,27 min Método OD30MEOH_AA
1.37		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il)propanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.16 minutos, m/z 516.5 [M+H]+ Método SFC Rt 8,73 min LUXC2_50MeOH_AA

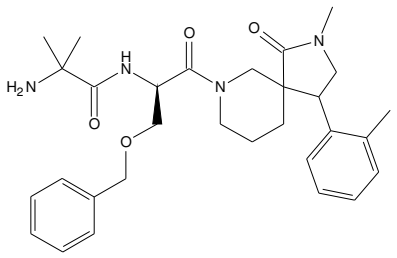
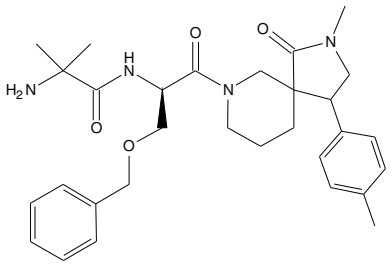
1.38		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il)propanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.15 minutos, m/z 516.5 [M+H]+ SFC Rt 5.33 min Método LUXC2_50MeOH_AA
1.39		Diastereómero individual de 2 -Amino -N -{(R) -1 -benciloximetil -2 -[2 -(2,2 -dimetil -propil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il] -2 -oxo -etil} -2 -metil -propionamida	Método LowpH_v002 Rt 2,34 min m/z 563.65 [M+H]+ SFC Rt 2,35 minutos Método OJ15MEOH_AA
1.40		Diastereómero individual de 2 -Amino -N -{(R) -1 -benciloximetil -2 -[2 -(2,2 -dimetil -propil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il] -2 -oxo -etil} -2 -metil -propionamida	Método LowpH_v002 Rt 2,34 minutos m/z 563.61 [MH +] SFC Rt 4.6 minutos Método OJ15MEOH_AA

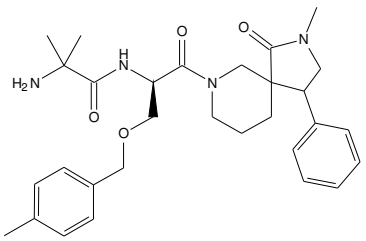
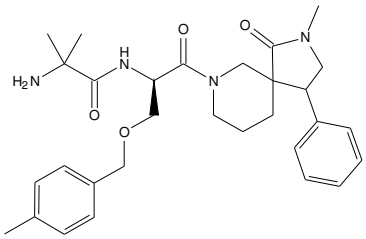
1.41		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il)propanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.14 minutos, m/z 530.5 [M+H]+ SFC Rt 9.06 min Método AD40IPA_AmmAc
1.42		Mezcla diastereomérica de 2 -amino -N -((2R,3R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxobutan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2,12 minutos, m/z 521.56 [M+H]+

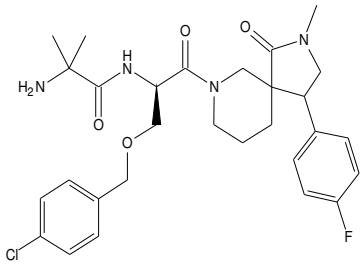
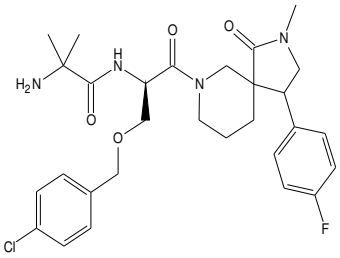
1.43		Mezcla Diastereomérica de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(1 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -3 -oxo -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2,13 minutos, m/z 511.45 [M+H]+
1.44		Diastereómero individual de 2 -Amino -N -{(R) -1 -benciloximetil -2 -(2 -isobutil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida	Método LowpH_v002 Rt 2,28 min m/z 549.56 [M+H]+ SFC Rt 3,7 minutos Método LUXC2_50MEOH_AA
1.45		Mezcla Diastereomérica de 2 -Amino -N -{(R) -1 -benciloximetil -2 -[4 -(4 -cloro -fenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il] -2 -ox o -etil} -2 -metil -propionamida	Método LowpH_30_v002 Rt 1,67 minutos, m/z 541.59 [M+H]+

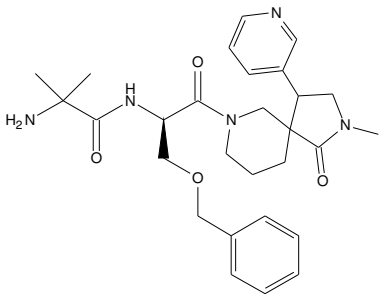
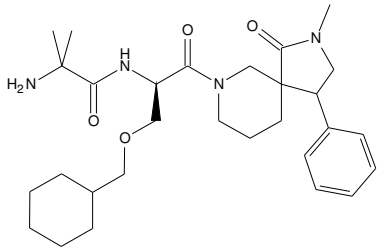
1.46		Mezcla Diastereomérica de 2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 - (2 -isopropil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -dia za -espiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida	Método LowpH_30_v002, Rt 1.77 minutos, m/z 535.62 [M+H]+
1.47		Mezcla Diastereomérica de 2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 - (3 -metil -4 -oxo -1 -fenil -2,3,7 -tria za -espiro[4.5]dec -1 -en -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida	Método LowpH_v002 Rt 2.10 minutos, m/z 506.46 [M+H]+
1.48		Mezcla Diastereomérica de 2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 - (3 -metil -4 -oxo -1 -fenil -1,3,7 -tria za -espiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida	Método LowpH_v002 Rt 2.10 minutos, m/z 508.48 [M+H]+

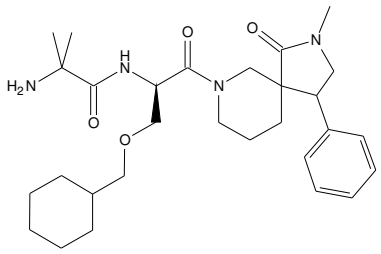
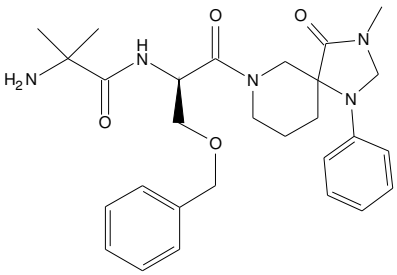
1.49		Diastereómero individual de 2 - Amino -N -[(R) -1 - benciloximetil -2 - oxo -2 -(1 -oxo -4 - fenil -2,7 - diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -etil] -2 -metil - propionamida	SFC Rt 5,61 min Método IC45MeOH_DEA
1.50		Diastereómero individual de 2 - Amino -N -[(R) -1 - benciloximetil -2 - oxo -2 -(1 -oxo -4 - fenil -2,7 -diaza - spi ro[4.5]dec -7 -il) -etil] -2 -metil - propionamida	SFC Rt 6.14 min Método IC45MeOH_DEA
1.51		Diastereómero individual de2 -amino -N -((2R) -3 - (benciloxi) -1 -(2 - metil -1 -oxo -4 -o - tolil -2,7 - diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan - 2 -il) -2 - metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.99 min; MSm/z 521,5 [M+H]+; SFC Rt 2.23 min Método AD50IPA_DEA

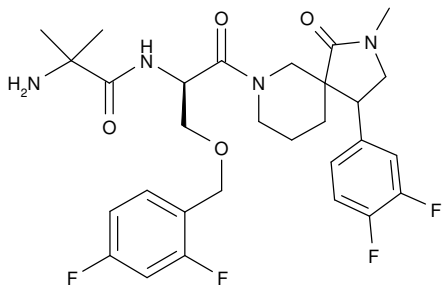
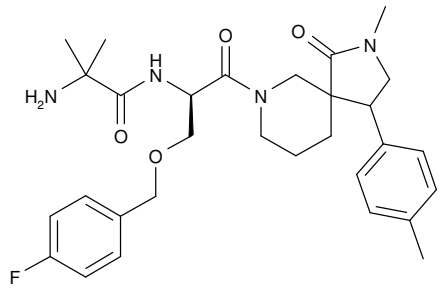
1.52		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -o -tolil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 1.00 min; MSm/z 521.5 [M+H]+; SFC Rt 3.31 min Método AD50IPA_DEA
1.53		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.99 min; MSm/z 521.5 [M+H]+; SFC Rt 3.4 min Método OD45MEOH_AA

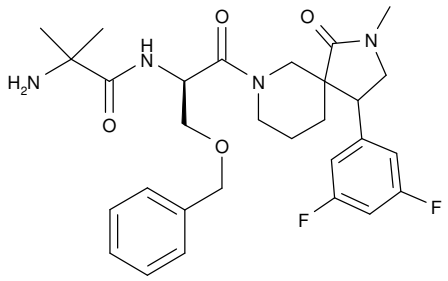
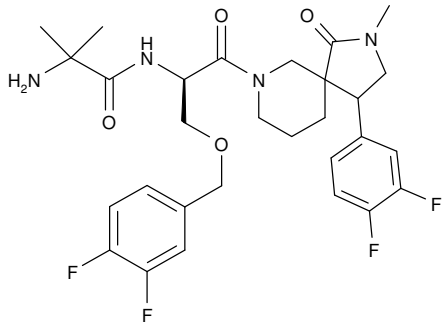
1.54		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(4 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il)propanamida	Método 2minLC_v003 Rt 1.00 min, MSm/z 521.5 [M+H]+; SFC Rt 2.2 min Método OD45MEOH_AA_1
1.55		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(4 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il)propanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.99 min, MSm/z 521.2 [M+H]+; SFC Tr 4.7 min Método OD45MEOH_AA_1

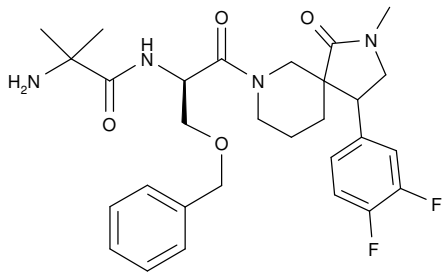
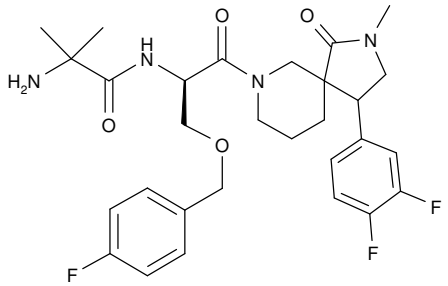
1.56		Diastereómero individual de2 -amino -N -((2R) -3 -(4 -clorobenciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 1.05 min; MSm/z 559.3 [M+H]+; SFC Rt 2.3 min Método OD30MEOH_AA_1
1.57		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(4 -clorobenciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 1.05 min; MSm/z 559.4 [M+H]+; SFC Tr 3.1 min Método OD30MEOH_AA_1

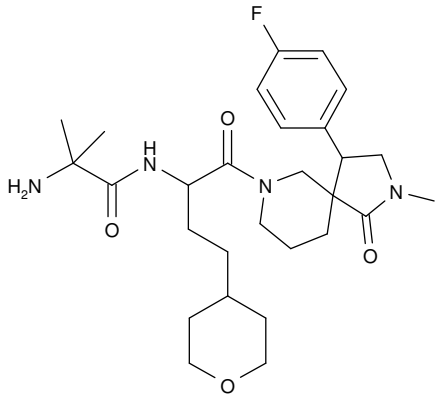
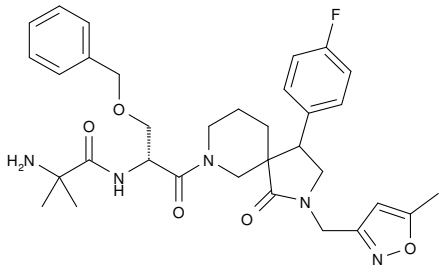
1.58		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -(piridin -3 -il) -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0.72 minutos, m/z 508.7 [M+H]+ SFC Rt 3.84 min Método OD35MeOH_DEA
1.59		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(ciclohexilmetoxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 1.04 minutos, m/z 513.6 [M+H]+ SFC Rt 3.24 min Método OD35IPA_AA

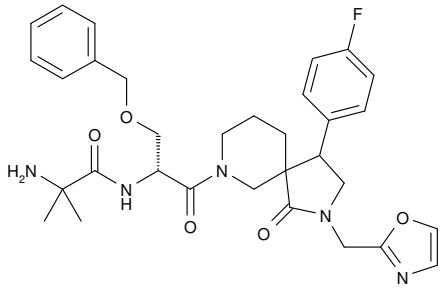
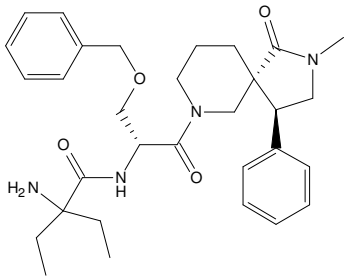
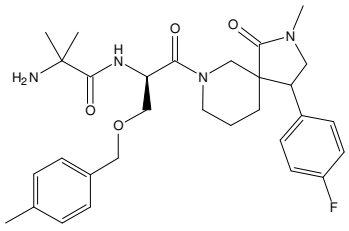
1.60		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(ciclohexilmetoxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 1.06 minutos, m/z 513.6 [M+H]+ SFC Rt 6.31 min Método OD35IPA_AA
1.61		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(3 -metil -4 -oxo -1 -fenil -1,3,7 -triazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	SFC Rt 4.37 min Método AD45IPA_DEA

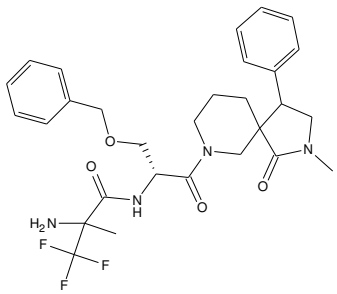
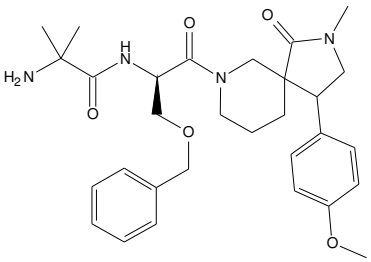
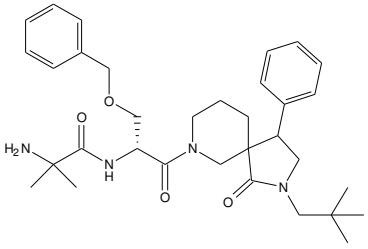
1.62		Mezcla de Diasteromeric 2 -amino -N -((2R) -3 -(2,4 -difluorobenciloxi) -1 -(4 -(3,4 -difluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 1.00 min; MSm/z 579.2 [M+H]+
1.63		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(4 -fluorobenciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH; Rt 0.80 min; MSm/z 539.7 [M+H]+; SFC Rt. 11.12 min; Método OD25IPA_DEA

1.64		Mezcla Diastereomérica de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(3,5 -difluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 0.98 minutos; MS m/z 543.4 [M H +] +
1.65		Mezcla Diastereomérica de 2 -amino -N -((2R) -3 -(3,4 -difluorobenciloxi) -1 -(4 -(3,4 -difluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 1.00 min; MSm/z 579.4 [M+H]+

1.66		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(3,4 -difluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 0.78 min; MSm/z 543.1 [M+H]+; SFC Rt 4.94 minutos; Método OD45IPA_DEA
1.67		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(3,4 -difluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(4 -fluorobenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH; Rt 0.78 min; MSm/z 562.3 [M+H]+; SFC Rt 4.95 OD30IPA_DEA Método minutos

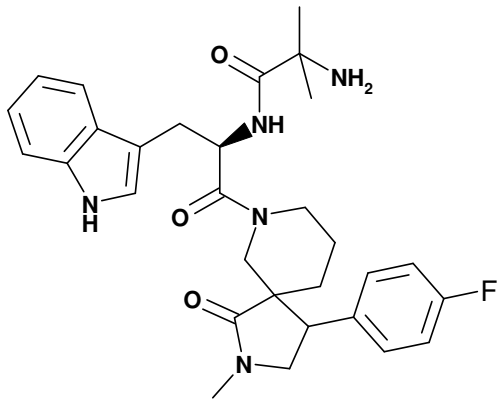
1.68		Diastereómero mezcla de 2 -amino -N -(1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -4 -(tetrahidro -2H -piran -4 -il)butan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH; Rt 0.70 minutos, MS m/z 517.6 [M +1] +
1.69		Mezcla Diastereómero de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -((5 -metilisoxazol -3 -il)metil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH; Rt 0.81 min; MSm/z 606.1 [M + H +]

1.70		Mezcla diastereomérica de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -(oxazol -2 -ilmetil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH; Rt 0.77 minutos, m/z 592.4 [M+H]+
1.71		2 -amino -N -((R) -3 -(benciloxi) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -etilbutanamida	Método 2minLowpH Rt 3,43 minutos, m/z 535,4 [M+H]+
1.72		2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -((4 -metilbenzil)oxy) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 10minLC_v003 Rt 0.76 minutos, m/z 561.3 [M+H]+

1.73		2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -3,3,3 -trifluoro -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 1.05 minutos, m/z 561.3 [M+H]+
1.74		2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -metoxifenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.11 minutos, m/z 537.6 [M+H]+
1.75		2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -neopentil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método LowpH_v002 Rt 2.34 minutos, m/z 563.6 [M+H]+

Ejemplo 1,9

Mezcla diastereómero de 2 -Amino -N -[(R) -2 -[4 -(4 -fluoro -fenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il] -1 -(1H -indol -3 -ilmetil) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida



Paso 1: 1 -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

Una mezcla que comprende 4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (ASW MedChem) (269 mg, 0.899 mmol), ácido (R) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -3 -(1H -indol -3 -il) propanóico (Intermedio 3C) (350 mg, 0.899 mmol) y DIPEA (0.628 ml, 3.59 mmol) en DMF (4 ml) fue tratado con ® T3P (50% en DMF, 0.525 ml, 1.797 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc. La parte orgánica se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 1% en DCM proporcionó el compuesto del título;
LC -MS Rt 2,57 min; MSm/z 634 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Paso 2: 2 -Amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

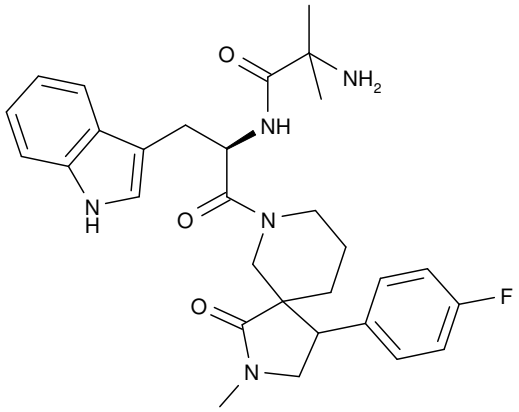
Una mezcla que comprende 1 -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (312.3 mg, 0.493 mmol) (paso 1) y TFA (0.380 ml, 4.93 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. TFA (1 ml, 13 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. Después de 3 h 45 min, el solvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió con metanol (3 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX -2 10g eluyendo con 2M NH_3 en metanol (70 ml). El solvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título como mezcla diastereomérica.
LC -MS RT 2.1 minutos; MS m/z 534 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Ejemplos 1.10 y 1.11

La separación de los diastereoisómeros del Ejemplo 1.9 mediante cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó ejemplos 1.10 y 1.11.

Ejemplo 1.10

Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

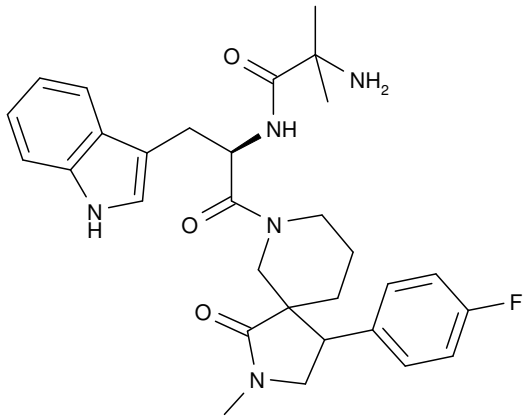


LC -MS Rt 2,09 minutos; MS m/z 534 [M+H]+; Método LowpH_v002.

SFC Segundo pico de elución Rt 7.13 minutos; Método AD30IPA_AmmAc

Ejemplo 1.11

Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida



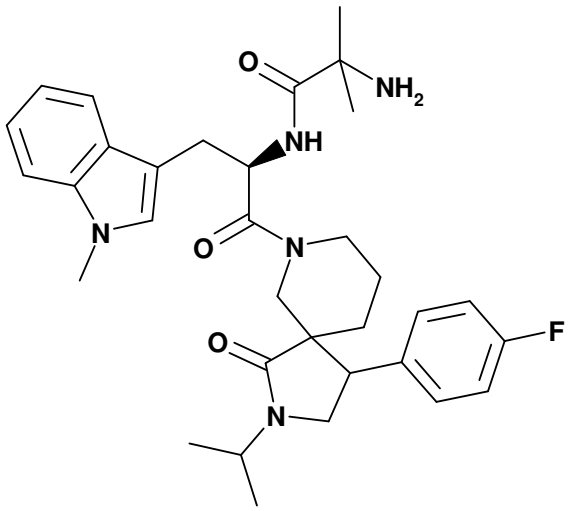
LC -MS Rt 2,08 minutos; MS m/z 534 [M+H]+; Método LowpH_v002.

SFC Primer pico de elución Rt 3.6 minutos; Método AD30IPA_AmmAc

^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K)□ 0.98 -1.14 (2H, m), 1.21 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.32 -1.42 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.88 -2.97 (1H, m), 3.05 (1H, dd), 3.16 -3.27 (2H, m), 3.55 -3.64 (1H, m), 3.65 -3.76 (1H, m), 5.02 (1H, t), 6.95 -7.10 (6H, m), 7.12 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.58 (1H, d), 10.44 (1H, br s).

Ejemplo 1.15

Diastereómero individual de 2 -Amino -N -[(R) -2 -[4 -(4 -fluoro -fenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il] -1 -(1 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida



Paso 1: 1 -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

Una mezcla que comprende 4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (ASW MedChem) (243 mg, 0.744 mmol), ácido (R) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) propanóico (Intermedio 3D) (300 mg, 0.744 mmol) y DIPEA (0.519 ml, 2.97 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se trató con ® T3P (50% en DMF, 0.868 ml, 1.487 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La porción orgánica se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante

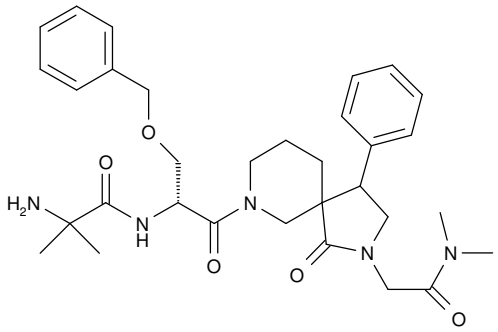
cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 2% en DCM proporcionó el compuesto del título;
LC -MS Rt 2.67 min; MSm/z 676 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Paso 2: 2 -Amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

Una mezcla que comprende 1 -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (378 mg, 0.559 mmol) (paso 1) y TFA (0.431 ml, 5.59 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió con metanol (3 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX -2 10g eluyendo con 2M NH3 en metanol (70 ml). El solvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título como mezcla diastereomérica.

La separación de los diastereómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó un diastereómero individual de2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(1 -metil -1H -indol -3 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida como pico 1.
LC -MS Rt 2.27 min; MSm/z 576 [M+H]+; Método LowpH_v002.
SFC Primer pico de elución Rt 3.57 minutos; Método OD30MeOH_AA
^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K) □ 1.14 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.32 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.49 -1.66 (2H, m), 1.73 -1.82 (1H, m), 2.04 -2.16 (1H, m), 2.52 -2.62 (1H, m), 2.85 -3.10 (3H, m), 3.21 (1H, dd), 3.30 -3.40 (1H, m), 3.44 -3.64 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.21 (1H, m), 4.78 (1H, br m), 6.96 -7.18 (7H, m), 7.37 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.78 (1H, señal br).

Ejemplo 1.16
2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -(2 -(dimetilamino) -2 -oxoetil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida



Paso 1: 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -(2 -(dimetilamino) -2 -oxoetil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

Una mezcla racémica de (4R, 5S) -N, N -dimetil -2 -(1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -2 -il) acetamida y (4S, 5R) -N, N -dimetil -2 -(1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -2 -il) acetamida (Intermedio 1D) (193 mg; 0,612 mmol) se solubilizó en acetonitrilo (3 ml) . Ácido (R) -3 -benciloxi -2 -(2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metilpropionilamino) -propiónico (Intermedio 3A) (233 mg; 0.612 mmol) se trató con DIPEA (0.427ml; 2.448mmol) y ®T3P(50% en EtOAc), (0.714ml; 1.224mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo crudo se solubilizó en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

LC -MS Rt 2,56 min; MSm/z 678 [M+H]+; LowpH_v002.olp Método.

Paso 2: 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -(2 -(dimetilamino) -2 -oxoetil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

Una mezcla diastereomérica 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -(2 -(dimetilamino) -2 -oxoetil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (386mg; 0.569mmol) se solubilizó en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido trifluoroacético (439ul; 5.69mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se retiró al vacío y el producto crudo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX -210g pre -humedecido. El metanol (50 ml) se pasó a través del cartucho y el producto se eluyó con NH32 M en metanol. La concentración de la fracción de amoníaco proporcionó el compuesto del título

como una mezcla de diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC quiral, recolectando el segundo pico.

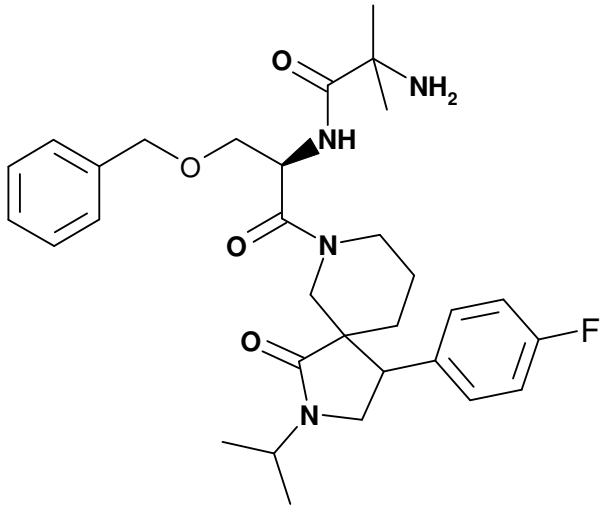
SFC Método OD50MeOH_AA, Rt 6.40 minutos

LCMS Método LowpH_v002, Rt 2,11 min; MSm/z 578 [M+H]+

^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K) □ 1.01 -2.52 (2H, br señal), 1.12 -1.27 (2H, m), 1.29 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.65 -1.74 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.99 -3.11 (1H, m), 3.14 -3.24 (1H, br m), 3.33 (1H, dd), 3.44 (1H, dd), 3.66 (1H, dd), 3.68 -3.80 (2H, m), 3.89 (1H, dd), 4.07 -4.25 (2H, m), 4.49 -4.59 (2H, m), 5.00 (1H, dt), 7.20 -7.38 (10H, m).

Ejemplos 1.18 y 1.19

2 -Amino -N -{(R) -1 -benciloximetil -2 -[4 -(4 -fluoro -fenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il] -2 -oxo -etil} -2 -metil -propionamida



Paso 1: 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -il carbamato de de terc -butilo

Una mezcla que comprende 4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (ASW MedChem) (258 mg, 0.789 mmol), ácido (R) -3 -benciloxi -2 -(2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metilpropionilamino) -propiónico (Intermedio 3A) (300 mg, 0.789 mmol) y DIPEA (0.551 ml, 3.15 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se trató con ® T3P (50% en DMF, 0.921 ml, 1.577 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió con EtOAc y se lavó con agua. La porción orgánica

se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 2% en DCM proporcionó el compuesto del título;

LC -MS Rt 2.65 minutos; MS m/z 653 [M+H]+; Método LowpH_v002.

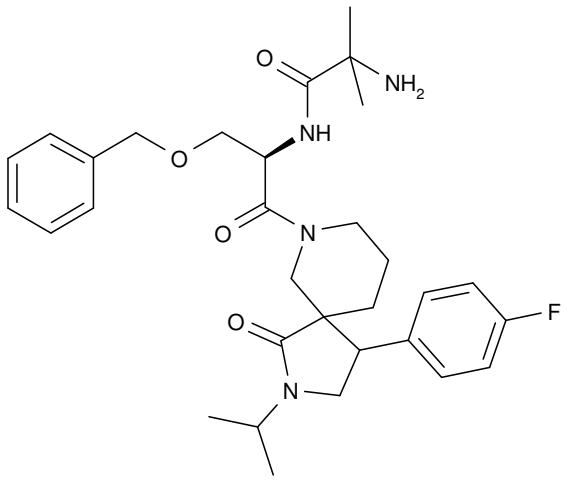
Paso 2: 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

Una mezcla que comprende 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (378 mg, 0.579 mmol) (paso 1) y TFA (0.892 ml, 11.58 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió con metanol (3 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX -2 10g eluyendo con NH32M en metanol (70 ml). El solvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título como mezcla diastereomérica.

La separación de los diastereómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó lo siguiente:

Ejemplo 1.18

Diastereomero único de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

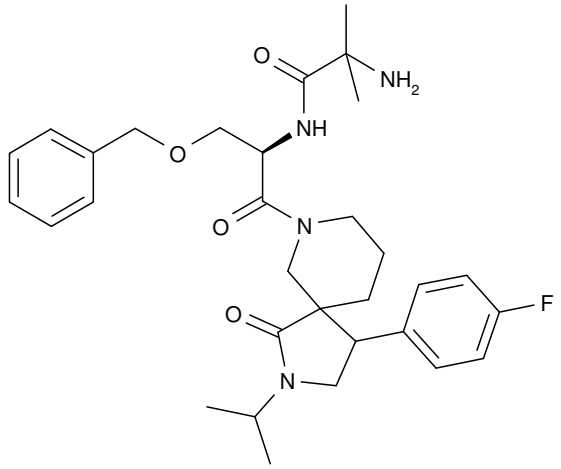


LC -MS Rt 2,2 minutos; MSm/z 553 [M+H]+; Método LowpH_v002.

SFC Primer pico de elución Rt 8.91 minutos; Método IC40MeOH_AA

Ejemplo 1.19

Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -isopropil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida



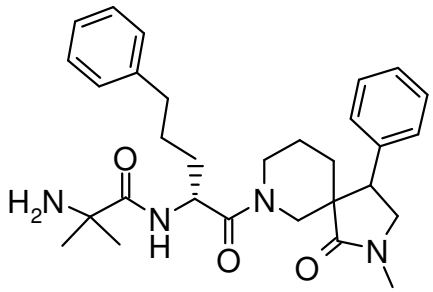
LC -MS Rt 2,2 minutos; MSm/z 553 [M+H]+; Método LowpH_v002.

SFC Segundo pico de elución Rt. 11.54 minutos; Método IC40MeOH_AA

^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K) □ 1.15 (3H, d), 1.21 (3H, s), 1.22 (3H, d), 1.23 (3H, s), 1.53 -1.62 (1H, m), 1.63 -1.70 (1H, m), 1.75 -1.82 (1H, m), 2.00 -2.10 (1H, m), 2.79 -2.89 (1H m), 3.00 -4.00 (1H, señal v br), 3.15 -3.27 (2H, m), 3.42 -3.66 (6H, m), 4.22 (1H, m), 4.42 -4.52 (2H, m), 4.53 -4.71 (1H, m), 7.04 (2H, dd), 7.23 (2H, dd), 7.25 -7.36 (5H, m).

Ejemplo 1.32

2 -Amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpentan -2 -il)propanamida



Paso 1: 2 -metil -1 -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpentan -2 -ilamino) -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

El compuesto del título se preparó con ácido (R) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -4 -fenilpentanóico (Intermedio 3F) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 1, usando ® T3P (50 % en EtOAc) y CH_3CN como solvente.

LCMS Rt 2.62 minutos; MS m/z [M+H]+ 605.57; Método LowpH_v002

Paso 2: Mezcla diastereomérica de2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpentan -2 -il)propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 Paso 2.

LCMS Rt 2,15 minutos; MS m/z [M+H]+ 505.53; Método LowpH_v002

La separación de los diastereómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó el compuesto del título como el pico eluido en primer lugar.

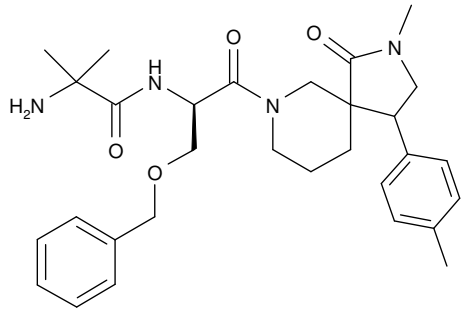
SFC Método LUXC2_45MeOH_AA, Primer pico de elución Rt = 5,38 minutos

LCMS Rt 2,22 min; MSm/z 505,47 [M+H]+; Método 2minLC_v003

^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K) □ 1.11 -1.25 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.45 -1.54 (1H, m), 1.58 -1.73 (4H, m), 1.75 -1.84 (1H, m), 2.0 -2.73 (2H, señal v br), 2.57 -2.70 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.07 -3.16 (1H, m), 3.17 -3.24 (1H, m), 3.27 (1H, dd), 3.34 (1H, dd), 3.57 -3.68 (1H, m), 3.81 (1H, dd), 3.85 -3.99 (1H, m), 4.75 -4.80 (1H, m), 7.10 -7.33 (10H, m), 7.36 -8.88 (1H, señal v br).

Ejemplo 1.53

2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida.



Paso 1: 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo.

A una solución agitada de ácido (R) -3 -benciloxi -2 -(2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metilpropionilamino) -propiónico (Intermedio 3A) (259 mg, 0.681 mmol) en DMF (5 ml) se añadió el Intermedio 1L (176 mg, 0.681 mmol) y DIPEA (476 ul, 2.72 mmol) seguido por ® T3P 50% en DMF (795 ul, 1.362 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a DCM (15 ml) y se lavó con agua (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato sódico saturado (15 ml), salmuera (2 x 15 ml), se secaron (MgSO4) y se concentraron para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con 30 -100% de iso -hexano/EtOAc. Las fracciones relevantes se concentraron para proporcionar el producto deseado.

LC -MS Método 10minLC_v003; Rt 4,74 min; MSm/z 621,8 [M + H

Paso 2: 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

A una solución agitada 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (302 mg, 0.486 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (562 ul, 7.30 mmol) a 5 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 5 a 10 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a NaOH 2M (2 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO4) y se concentraron para proporcionar la mezcla de diastereómeros. El isómero deseado se aisló mediante cromatografía de SFC.

SFC Método OD45MEOH_AA, pico 2 Rt 3.4 min.

LC -MS Método 2minLC_v003; Rt 0,99 min; MSm/z 521,5 [M+H]+;

^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K) □ 1.13 -1.24 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.42 -1.51 (1H, m), 1.58 -1.69 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.70 -2.92 (2H, br señal), 2.85 (3H, s), 3.02 -3.14 (1H, m), 3.15 -3.23 (1H, m), 3.26 (1H, dd), 3.30 (1H, dd), 3.64 (1H, dd), 3.66 -3.73 (1H, m), 3.76 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.89 -4.03 (1H, m), 4.48 -4.59 (2H, m), 4.98 (1H, dd), 7.03 (2H, d), 7.09 (2H, d), 7.23 -7.38 (5H, m).

En otra realización de la invención, se proporciona formas cristalinas I y II de la sal de L -malato del compuesto del Ejemplo 1.53, 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida y un proceso para preparar dichas formas cristalinas. Las formas cristalinas divulgadas de sal L -malato proporcionan una mejora significativa en las propiedades de procesamiento en comparación con la forma amorfa de base libre, y las propiedades físico -químicas (por ejemplo, punto de fusión más alto, solubilidad acuosa aumentada).

Proceso para preparar formas cristalinas de la sal de L -malato del compuesto del Ejemplo 1.53:

Método A:

Se pesó 50 mg de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida en un tubo de vidrio, 12.8 mg de ácido L -málico (contraión) en cada tubo. Los sólidos se disolvieron luego en 0.2 ml de metanol el cual se evaporó al vació. Se añadió 500 ul de acetona a cada tubo. Luego los tubos se someterieron a ciclado térmico entre 5 -35 ° C durante 2 días. Los sólidos procedentes de los tubos se aislaron por centrifugación y se secaron al vacío para luego ser caracterizados.

Tabla A: Datos XRPD del ejemplo 1.53 forma cristalina I de sal de L -malato

Ángulo 2 -theta °	Valor d Angstrom
7.269	12.15150
9.550	9.25365
17.831	4.97035
20.723	4.28275

error de + / -0.2 °.

Método B:

Se pesó 250 mg de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida en un tubo de vidrio, 64.4 mg de ácido L -málico (contraión) en cada tubo. Se añadió 2 ml de acetato de butilo a cada tubo. Luego los tubos se someterion a ciclado térmico entre 5 -35 ° C durante 2 días. Los sólidos procedentes de los tubos se aislaron por centrifugación y se secaron al vacío para luego ser caracterizados.

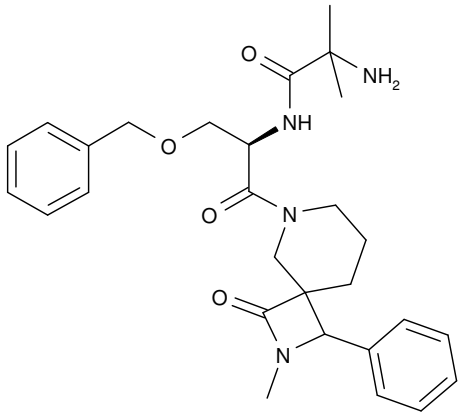
Cuadro B: Datos XRPD del ejemplo 1.53 forma cristalina II de sal de L -malato

Ángulo 2 -theta °	Valor d Angstrom
16.054	5.51636
20.312	4.36849
23.531	3.77767
26.532	3.35670

error de + / -0,2 °.

Ejemplo 2,0 (i), 2,0 (ii) y 2,0 (iii)

2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida



Paso 1: 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

Una mezcla que comprende ácido (R) -3 -(benciloxi) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metil propanamido) propanóico (Intermedio 3A) (300 mg, 0.789 mmol), rac -2 -metil -3 -fenil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonan -1 -ona (Intermedio 2A) (182 mg, 0.789 mmol) y DIPEA (0.551 ml, 3.15 mmol) en DMF (4 ml) se trató con ® T3P (agente acoplamiento amida 50% en DMF, 0.460 ml, 1.577 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc. La parte orgánica se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 1% en DCM proporcionó el compuesto del título;
LC -MS Rt 2,45 min; MSm/z 594 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Paso 2: 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

Una mezcla que comprende 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (290.8 mg, 0.491 mmol) y TFA (0.378 ml, 4.91 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El solvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió con metanol (3 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX210g eluyendo con NH_3 2M en metanol (70 ml). El solvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título como mezcla diastereomérica.

Ejemplo 2.0 (i): 2 -Amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida; LC -MS Rt 1.99 mins;

MSm/z 493 [M+H]+; Método LowpH_v002.

La separación de los diastereómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos.

Ejemplo 2.0 (ii):

Primer pico de elución Rt = 3.45 minutos. Diastereómero 1 de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K) □ 0.87 -0.98 (1H, m), 1.26 (6H, s), 1.28 -1.42 (2H, m), 1.53 -1.63 (1H, m), 2.75 (3H, s), 3.12 -3.24 (1H, m), 3.58 -3.68 (m, 3H), 3.75 (1H, dd), 4.09 (1H, dd), 4.48 -4.62 (2H, m), 5.07 (1H, br t), 7.18 -7.23 (2H, m), 7.25 -7.30 (1H, m), 7.30 -7.40 (7H, m).

LC -MS Rt 0,95 minutos; MS m/z 493 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

SFC Rt 3,45 minutos; Método OD40MeOH_AA

Ejemplo 2.0 (iii):

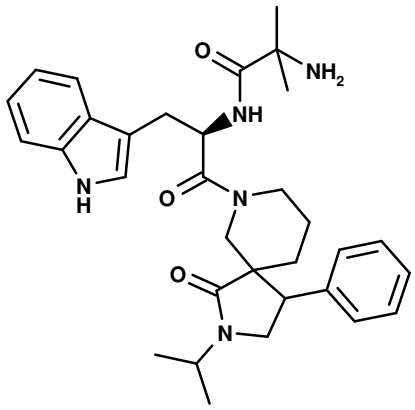
Segundo pico de elución Rt = 6.76 min. Diastereómero 2 de2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro[3.5]nonan -6 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida.

LC -MS Rt 0.95 minutos; MS m/z 493 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

SFC Rt 6.76 minutos; Método OD40MeOH_AA

Ejemplo 3.0 (i), 3.0 (ii) y 3.0 (iii)

N -((2R) -3 -(1H -Indol -3 -il) -1 -(2 -isopropil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -amino -2 -metilpropanamida



Paso 1: 1 -((2R) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -(2 -isopropil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

Una mezcla que comprende 2 -isopropil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (ASW MedChem) (278 mg, 0.899 mmol), ácido (R) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -3 -(1H -indol -3 -il) propanóico (Intermedio 3C) (350 mg, 0.899 mmol) y DIPEA (0.628 ml, 3.59 mmol) en DMF (4 ml) se trató con ® T3P (50% en DMF, 0.525 ml, 1.797 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc. La parte orgánica se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 1% en DCM proporcionó el compuesto del título;
LC -MS Rt 2,63 min; MSm/z 645 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Paso 2: N -((2R) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -(2 -isopropil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -amino -2 -metilpropanamida

Una mezcla que comprende 1 -((2R) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -(2 -isopropil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (450.21 mg, 0.699 mmol) (paso 1) y TFA (0.539 ml, 6.99 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El solvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite de color púrpura. El aceite se disolvió con metanol (3 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX -2 10g eluyendo con NH3 2M en metanol (70 ml). El solvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título como mezcla diastereomérica.

Ejemplo 3,0 (i): LC -MS Rt 2.19 min; MSm/z 545 [M+H]+; Método LowpH_v002.
La separación de los diastereómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos.

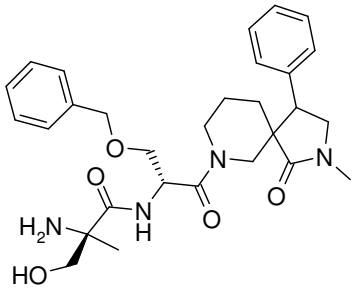
Ejemplo 3.0 (ii):

Primer pico de elución Rt = 3.83 minutos. Diastereómero 1 deN -((2R) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -(2 -isopropil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -amino -2 -metilpropanamida
LC -MS Rt 2,16 minutos; MS m/z 545 [M+H]+; Método LowpH_v002.
SFC Rt 3,83 minutos; Método AD30IPA_AmmAc

Ejemplo 3.0 (iii):

Segundo pico de elución Rt = 8.33 minutos. Diastereómero 2 de N -((2R) -3 -(1H -indol -3 -il) -1 -(2 -isopropil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -amino -2 -metilpropanamida
^{1}H NMR (d6 -DMSO, 500MHz, 398K) □ 1.02 -1.14 (2H, m), 1.16 (3H, d), 1.18 (3H, d), 1.21 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.30 -1.40 (1H, m), 1.52 -1.63 (1H, m), 2.64 -3.43 (6H, m), 3.56 -3.74 (2H, m), 4.22 (1H, m), 5.05 (1H, dd), 6.94 -7.11 (5H, m), 7.18 -7.27 (3H, m), 7.33 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.30 -8.29 (1H, br señal), 10.44 (1H, br s)
LC -MS Rt 2.18 min; MSm/z 545 [M+H]+; Método LowpH_v002.
SFC Rt 8.33 minutos; Método AD30IPA_AmmAc

Ejemplo 4,0 (i) y 0,0 4 (ii)
(R) -2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -3 -hidroxi -2 -metil -propionamiday(R) -2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 -((4R,5S) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -3 -hidroxi -2 -metil -propionamida



Paso 1: ácido 2 -(terc -butoxicarbonilamino) -3 -(terc -butildimetilsililoxi) -2 -metilpropanóico

Una mezcla que comprende D -2 -(terc -butoxicarbonilamino) -3 -hidroxi -2 -metilpropanóico (1 g, 4.56 mmol) y DBU (1.031 ml, 6.84 mmol) en MeCN (6 ml) se trató con TBSCl (1.031 g, 6.84 mmoles) en MeCN (1 ml) gota a gota a 0 °C. La solución incolora resultante se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El crudo resultante se diluyó con MeOH (4 ml), solución de NaOH 6M (4 ml) y agua (4 ml) y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución cruda se neutralizó con solución de ácido cítrico al 10% y se extrajo con DCM (20 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 20 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron (MgSO4), y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. Sin purificación se realizó en el compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 5.28 (1H, bs), 3.85 (1H, d), 3.76 (1H, d), 1.45 (3H, s), 1.38 (9H, s), 0.81 (9H, s), 0.00 (6H, s).

Paso 2: (2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

Una mezcla que comprende ácido (R) -3 -(benciloxi) -2 -(terc -butoxicarbonilamino) propanóico (Sigma -Aldrich) (1.052 g, 3.56 mmol) y ® T3P (50% en EtOAc) (4.16 ml, 7.12 mmol) en MeCN (20 ml) se trató gota a gota con DIPEA (2.488 ml, 14.25 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se añadió en porciones una mezcla racémica de (4R, 5S) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5R) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (Intermedio 1A) (1 g, 3.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0.1 M (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase acuosa se extrajo

adicionalmente con DCM (3 x 20 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), agua (20 ml), se secaron (MgSO4), y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. No se realizó purificación adicional al compuesto del título.

LC -MS Rt 1.26 min; MSm/z 522.7 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Paso 3: 7 -((R) -2 -amino -3 -(benciloxi) propanoil) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

Una mezcla que comprende (2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (500 mg, 0.959 mmol) y TFA (2.215 ml, 28.8 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Luego el crudo se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 10 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Sin purificación se realizó en el compuesto del título.

LC -MS Rt 0,98 min; MSm/z 422,7 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Paso 4: (4R) -7,10,10,11,11 -pentametil -4 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decano -7 -carbonil) -6 -oxo -1 -fenil -2,9 -dioxa -5 -aza -10 -siladodecan -7 -ilcarbamato de terc -butilo

Una mezcla que comprende ácido 2 -(terc -butoxicarbonilamino) -3 -(terc -butildimetilsililoxi) -2 -metilpropanóico (intermedio a partir del paso 1) (311 mg, 0.934 mmol) y DIPEA (0.652 ml, 3.73 mmol) en DMF (5 ml) se trató con una solución de® T3P (50% en EtOAc) (1.090 ml, 1.867 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 15 minutos, luego se añadió gota a gota 7 -((R) -2 -amino -3 -(benciloxi) propanoil) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (intermedio a partir de la etapa 3) (500 mg, 0.934 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0.1 M (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), salmuera (10 ml), agua (10 ml) y se concentraron al

vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0 -70% / iso -hexano proporcionó el compuesto del título.
LC -MS Rt 2.82 min; MSm/z 737.60 [M+H]+; Método LowpH_v002.

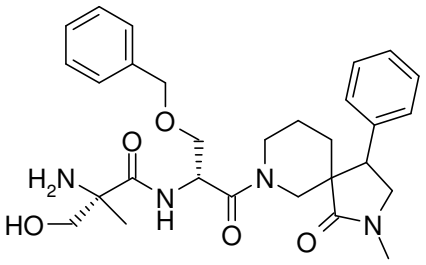
Paso 5: Ejemplo 4.0 (i) mezcla diastereomérica de (2R) -2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -3 -hidroxi -2 -metilpropanamida

Una mezcla que comprende (4R) -7,10,10,11,11 -pentametil -4 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decano -7 -carbonil) -6 -oxo -1 -fenil -2,9 -dioxa -5 -aza -10 -siladodecan -7 -ilcarbamato de terc -butilo (Intermedio a partir del paso 4) (140 mg, 0.190 mmol) y HCl 2M en Et_2O (2.9 ml, 5.70 mmol) se trató con agua (300 mg, 16.65 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El crudo resultante se secó en un horno de vacío durante 24 horas a 50 °C para proporcionar el compuesto del título. No se realizó purificación al compuesto del título.
LC -MS Rt 2,13 min; MSm/z 523,49 [M+H]+; Método LowpH_v002.
La separación de los diastereómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos.

Ejemplo 4.0 (ii)

Segundo pico de elución Rt 8.54 minutos. Diastereómero 2: (R) -2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -3 -hidroxi -2 -metil -propionamida o (R) -2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 -((4R,5S) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -3 -hidroxi -2 -metil -propionamida
LC -MS Rt 0.96 min; MSm/z 523.4 [M+H]+; Método LowpH 2MinLC_v003
SFC Rt 8.54 minutos; Método OD30MEOH_DEA

Ejemplo 5.0 (i) y 5.0 (ii)
(S) -2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -3 -hidroxi -2 -metil -propionamida y (S) -2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 -((4R,5S) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -3 -hidroxi -2 -metil -propionamida



Paso 1: Ácido (S) -2 -(terc -butoxicarbonilamino) -3 -(terc -butildimetilsililoxi) -2 -metilpropanóico

Una mezcla que comprende ácido L -2 -(terc -butoxicarbonilamino) -3 -hidroxi -2 -metilpropanóico (900 mg, 4.11 mmol) y DBU (0.928 ml, 6.16 mmol) en MeCN (6 ml) se trató con TBSCl (928 mg, 6.16 mmoles) en MeCN (1 ml) gota a gota a 0 °C. La solución incolora resultante se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

El crudo resultante se diluyó con MeOH (4 ml), solución de NaOH 6M (4 ml) y agua (4 ml). La solución cruda se neutralizó con solución de ácido cítrico al 10% y se extrajo con DCM (20 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 20 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron (MgSO4), y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. No se realizó purificación al compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 5.28 (1H, bs), 3.84 (1H, d), 3.74 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.38 (9H, s), 0.80 (9H, s), 0.00 (6H, s).

Paso 2: (4R) -7,10,10,11,11 -pentametil -4 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decano -7 -carbonil) -6 -oxo -1 -fenil -2,9 -dioxa -5 -aza -10 -siladodecan -7 -ilcarbamato de terc -butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 4.
LC -MS Rt 2.82 min; MSm/z 737,36 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Paso 3: Ejemplo 5.0 (i) Mezcla diastereomérica de(2S) -2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -3 -hidroxi -2 -metilpropanamida

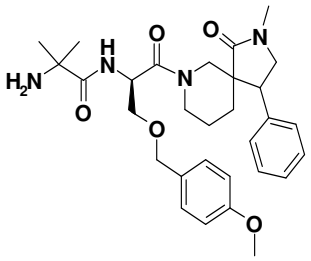
Una mezcla que comprende (4R) -7,10,10,11,11 -pentametil -4 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decano -7 -carbonil) -6 -oxo -1 -fenil -2,9 -dioxa -5 -aza -10 -siladodecan -7 -ilcarbamato de terc -butilo (150 mg, 0.204 mmol) en DCM (5 ml) y HCl 2M en ET_20 (3.05 ml, 6.11 mmol) se trató con agua (0.3 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El crudo resultante se secó en horno de vacío a temperatura ambiente durante 3 días para proporcionar el compuesto del título.
LC -MS Rt 0.93 minutos; MS m/z 523.7 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

La separación de los diastereómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos.
Ejemplo 5.0 (ii)

Segundo pico de elución Rt 4.88 minutos. Diastereómero 2:(S) -2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -3 -hidroxi -2 -metil -propionamida o (S) -2 -Amino -N -[(R) -1 -benciloximetil -2 -((4R,5S) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -3 -hidroxi -2 -metil -propionamida
LC -MS: Rt 2.11 minutos; MS m/z 523.51 [M+H]+; Método LowpH_v002.
SFC Rt 4.88 minutos; OD40IPA_AA Método.

Ejemplo 6.0 i) y 6.0 (ii)
Diastereómero 2 -Amino -N -[(R) -1 -(4 -metoxi -benciloximetil) -2 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida y 2 -Amino -N -[(R) -1 -(4 -metoxi -benciloximetil) -2 -((4R,5S) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida

Ejemplo 6.0 (i):
Diastereómero 2 -Amino -N -[(R) -1 -(4 -metoxi -benciloximetil) -2 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida o 2 -Amino -N -[(R) -1 -(4 -metoxi -benciloximetil) -2 -((4R,5S) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida(Diastereoisómero 1)



Paso 1: Diastereoisómeros éster terc -butilico del ácido [(R) -1 -(4 -Metoxi -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -carbámico

Una mezcla que comprende ácido ((R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(4 -metoxi -benciloxi) -propiónico (Intermedio 4D) (350 mg, 1.08 mmol) y una mezcla racémica de (4R, 5S) -2 -Metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5R) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (Intermedio 1A) (302 mg, 1.076 mmol) en DMF (8 ml) se trató con DIPEA (0.94 ml, 5.38 mmol) y ® T3P (agente de acoplamiento de amidas 50% en DMF, 1.37 g, 2.15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y luego se lavó con agua (25 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml) y salmuera (25 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 35 -100% de EtOAc en iso -hexano para proporcionar los diastereómeros individuales como sólidos blancos:

Diastereómero 1, primer compuesto de elución. LC -MS Rt 1.24 min; MSm/z 552.7 [M+H]+; 2minLC_v003 Método. TLC Rf = 0,42 (EtOAc: iHex 8:2)

Diastereómero 2, segundo compuesto de elución. LC -MS Rt 1,24 min; MSm/z 552.7 [M+H]+; 2minLC_v003 Método. TLC Rf = 0.33 (EtOAc: iHex 8:2)

Paso 2: 7 -[(R) -2 -amino -3 -(4 -metoxi -benciloxi) -propionil] -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

Una solución de éster terc -butílico del ácido[(R) -1 -(4 -Metoxi -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -carbámico (diastereoisómero 1) (168 mg, 0.308 mmol) en 1,4 -dioxano (2 ml) se enfrió a 8 °C con un baño de agua/hielo y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0.049 ml, 0.91 mmol) en 1,4 -dioxano (0.5 ml). La mezcla de reacción se colocó en un congelador a -20 ° C durante 72 horas. La mezcla de reacción congelada se apagó con solución acuoso de carbonato de sodio

2M (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 -10% en DCM para proporcionar el compuesto del título.

LC -MS Rt 0.95 min; MSm/z 452,7 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Paso 3: Éster 9H -fluoren -9 -ilmetílico del ácido{1 -[(R) -1 -(4 -metoxi -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] dec -7 -il) -2 -oxo -etilcarbamoil] -1 -metil -etil} -carbámico

Una solución de ácido 2 -(9H -fluoren -9 -ilmetoxicarbonilamino) -2 -metil -propiónico [FMOC AIB -OH] (Sigma -Aldrich) (39.3 mg, 0.12 mmol) en DMF (2 ml) se trató con DIPEA (0.04 ml, mmol 0.23) y HATU (52.5 mg, 0.14 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 minutos antes de la adición de 7 -[(R) -2 -amino -3 -(4 -metoxi -benciloxi) -propionil] -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (intermedio a partir del paso 2) (52 mg, 0.11 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (25 ml) y luego se lavó con agua (10 ml) y salmuera (5 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 40 -100% de EtOAc en iso -hexano para producir el compuesto del título.

LC -MS Rt 1.34 min; MSm/z 759.8 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Paso 4: 2 -Amino -N -[(R) -1 -(4 -metoxi -benciloximetil) -2 -(-2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida

Una solución de éster 9H -fluoren -9 -ilmetílico del ácido {1 -[(R) -1 -(4 -Metoxi -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etilcarbamoil] -1 -metil -etil} -carbámico (70 mg, 0.09 mmol) en DCM (2 ml) se trató con piperidina (0.20 ml, 2.0 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 -10% en DCM para proporcionar el compuesto del título.

LC -MS Rt 1.06 min; MSm/z 537.7 [M+H]+; 2minLC_hipH_v003 Método.

Ejemplo 6.0 (ii)

Diastereómero 2 -amino -N -[(R) -1 -(4 -metoxi -benciloximetil) -2 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida o2 -amino -N -[(R) -1 -(4 -metoxi -benciloximetil) -2 -((4R,5S) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida (Diastereoisómero 2)

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 6 (i) a partir del diastereómero 2 de éster terc -butilico del ácido [(R) -1 -(4 -Metoxi -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -carbámico (Paso 1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

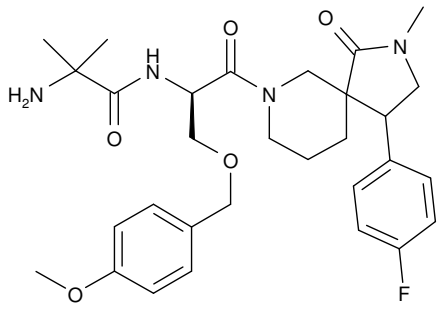
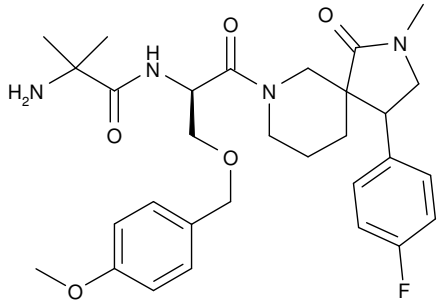
LC -MS Rt 1,06 min; MSm/z 537,7 [M+H]+; 2minLC_hipH_v003 Método.

En un procedimiento alternativo para la preparación del ejemplo 6.0 (i) y ejemplo 6.0 (ii), los diastereómeros 1 y 2 de la etapa 1 se pueden preparar como una mezcla en los pasos 2 - 4 y la mezcla diastereomérica de los compuestos del título se puede separar mediante cromatografía SFC.

Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon por un método similar al ejemplo 6.0 (i) y 6.0 (ii) a partir del Intermedio 4D y la espiropiperidina apropiada (comercialmente disponibles o en preparaciones descritas más adelante).

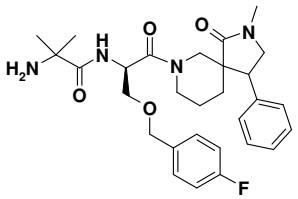
Tabla 2

Ej.	Estructura	Nombre	RMN / [M+H]+ Método SFC

6.1		Diastereómero Individual de 2 -amino -N -[(R) -2 -[4 -(4 -fluoro -fenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4 0.5] dec -7 -il] -1 -(4 -etoxi -benciloxi metil) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida (diastereoisómero 1)	Rt 0.97 minutos; MS m/z 555,3 [M+H]+; Método 2minLC_v003 SFC Rt 2.8 min método OD40MeOH_DEA
6.2		Diastereómero individual de 2 -amino -N -[(R) -2 -[4 -(4 -fluoro -fenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4 0.5] dec -7 -il] -1 -(4 -etoxi -benciloxi metil) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida (diastereoisómero 2)	Rt 0.97 minutos; MS m/z 555.3 [M+H]+; Método 2minLC_v003 SFC Rt 4.8 min método OD40MeOH_DEA

Ejemplo 7.0

2 -amino -N -[(R) -1 -(4 -fluoro -benciloximetil) -2 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida o 2 -amino -N -[(R) -1 -(4 -fluoro -benciloximetil) -2 -((4R,5S) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida (Diastereoisómero 2)



Paso 1: Diastereoisómeros de éster terc -butilico del ácido [(R) -1 -(4 -Fluoro -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -carbámico

Una mezcla que comprende ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(4 -fluoro -benciloxi) -propiónico (Intermedio 4A) (357 mg, 1.14 mmol) y una mezcla racémica de (4R, 5S) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5R) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (Intermedio 1A) (320 mg, 1.14 mmol) en DMF (6 ml) se trató con DIPEA (0.99 ml, 5.38 mmol) y ® T3P (agente de acoplamiento de amidas al 50% en DMF, 1.45 g, 2.28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (25 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml) y salmuera (25 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 35 -90% de EtOAc en iso -hexano para proporcionar los diastereómeros individuales como sólidos blancos:

Diastereómero 1, primer compuesto de elución. LC -MS Rt 1.27 minutos; MS m/z 540.4 [M+H]+; Método 2minLC_v003. TLC Rf = 0,3 (EtOAc: iHex 8:2)

Diastereómero 2, segundo compuesto de elución. LC -MS Rt 1.27 minutos; MS m/z 540.4 [M+H]+; Método 2minLC_v003. TLC Rf = 0.25 (EtOAc: iHex 8:2)

Paso 2: 7 -[(R) -2 -amino -3 -(4 -fluoro -benciloxi) -propionil] -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

Una solución de éster terc -butilico del ácido (diastereómero 2 a partir de la etapa 1) (185 mg, 0.34 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TFA (0.79 ml, 10.3 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se enfrió a 0 °C con solución acuosa de NaOH2M (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO4) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC -MS Rt 0,99 minutos; MS m/z 440,3 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

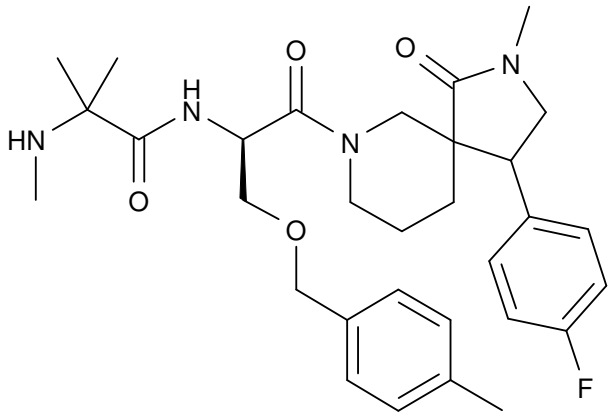
Paso 3: éster terc -butilico del ácido{1 -[(R) -1 -(4 -Fluoro -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etilcarbamoil] -1 -metil -etil} -carbámico

Una solución de 7 -[(R) -2 -amino -3 -(4 -fluoro -benciloxi) -propionil] -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (130 mg, 0.3 mmol) (paso 2) y éster 2,5 -dioxo -pirrolidin -1 -ílico del ácido 2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metil -propiónico (síntesis descrita en EP1486498A1 página 20) (89 mg, 0.3 mmol) en THF (4 ml)/agua (1 ml) se trató con TEA (0.12 ml, 0.89 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se particionó entre EtOAc (25 ml) y solución acuosa de ácido cítrico al 5% (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 50 -100% de EtOAc en iso -hexano para producir el compuesto del título.
LC -MS Rt 1.21 min; MSm/z 625,3 [M+H]+;Método 2minLC_v003.

Paso 4: 2 -Amino -N -[(R) -1 -(4 -fluoro -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida

Una solución de éster terc -butilico del ácido{1 -[(R) -1 -(4 -fluoro -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etilcarbamoil] -1 -metil -etil} -carbámico (intermedio a partir del paso 3) (154 mg, 0.24 mmol) en DCM (2.5 ml) se enfrió con un baño de hielo y TFA (0.57 ml, 7.4 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se enfrió a 0 °C con solución acuosa de NaOH2M (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 -2.5% en DCM para proporcionar el compuesto del título.
LC -MS Rt 0.96 minutos; MS m/z 525.1 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Ejemplo 7.1
Diastereómero individual de N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(4 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metil -2 -(metilamino)propanamida



Paso 1: 2 -(terc -butoxicarbonilo (metil) amino) -2 -metilpropanoato de 2,5 -dioxopirrolidin -1 -ilo

A una solución de ácido 2 -(terc -butoxicarbonilo (metil) amino) -2 -metilpropanóico (5 g), N -hidroxisuccinamida (2.65 g) en DCM (100 ml) se añadió trietilamina (6.42 ml) y EDC (4.41 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio (100 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró para proporcionar 2 -(terc -butoxicarbonilo (metil) amino) -2 -metilpropanoato de 2,5 -dioxopirrolidin -1 -ilo como un aceite incoloro (5.1 g).
^{1}H NMR (CDCl3, 400MHz): □ 1.53 (9H, s), 1.64 (6H, s), 2.75 -2.88 (4H, m), 2.97 (3H, s).

Paso 2: 1 -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -3 -(4 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -il (metil) carbamato de terc -butilo

A 2 -(terc -butoxicarbonilo (metil) amino) -2 -metilpropanoato de 2,5 -dioxopirrolidin -1 -ilo (80 mg, 0.254 mmol) y (115 mg, 0.254 mmol) en THF (3 ml) se añadió DIPEA (0.044 ml, 0.254 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos se secaron (MgSO4) y se concentraron. El residuo se aplicó a un cartucho de sílice 12g que se eluyó con acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 1 -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -3 -(4 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -il (metil) carbamato de terc -butilo como una espuma.

LCMS Método 2minLC_v003, Rt 1,32 minutos, MSm/z 653.4 [M+H]+

Paso 3: N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(4 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metil -2 -(metilamino)propanamida

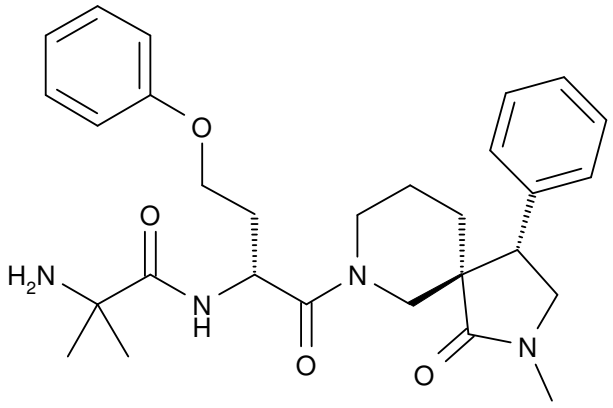
A 1 -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -3 -(4 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -il (metil) carbamato de terc -butilo (128 mg, 0.196 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0.6 ml, 7.79 mmol) . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en solución bicarbonato sódico saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se secaron y se concentraron. El residuo se aplicó a un cartucho de sílice 20g en DCM y luego se eluyó con 5% MeOH/DCM [diluido a partir de 10% MeOH/DCM conteniendo amoníaco acuoso 880 al 1%]. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron para proporcionar una espuma. Esta se secó a 40 °C durante la noche al vacío para proporcionar el compuesto del título como un vidrio.

LCMS Método 2minLC_v003, Rt 1.01 minutos, MSm/z 553.6 [M+H]+

El diastereómero apropiado de 7 -((R) -2 -amino -3 -(4 -metil benciloxi) propanoil) -4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona se puede aislar de manera análoga al Ejemplo 7.0.

Ejemplo 7.2

2 -amino -2 -metil -N -((R) -1 -((4S, 5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxo -4 -phenoxibutan -2 -il) propanamida



Paso 1: (R) -4 -hidroxi -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxobutan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

Se solubilizó 2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (100 mg; 0.409 mmol) en acetonitrilo (1.4 ml). Se añadió ácido (R) -2 -(terc -butoxicarbonilamino) -4 -hidroxibutanóico (90 mg; 0.409 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0.286 ml; 1.637 mmol). ® T3P (solución al 50% en acetato de etilo) (0.478 ml; 0.819 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc; las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 -10% en DCM con amoníaco para proporcionar (R) -4 -hidroxi -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxobutan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

LC -MS Rt 0.92 min; MSm/z 446.3 [M+H]+; Método 2minLowpH.

Paso 2: (R) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -4 -fenoxibutan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

(R) -4 -hidroxi -1 -((5R 4S,) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxobutan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (111 mg; 0.249 mmol) se solubilizó en THF (2.5 ml). Se añadió fenol (24 mg; 0.249 mmol) seguido de trifenilfosfina (98 mg; 0.374 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0.073 ml; 0.374 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó lentamente durante la noche. La solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 -10% en DCM con amoníaco. El compuesto se eluyó con óxido de trifenilfosfina y se usó en crudo en la siguiente etapa.

LC -MS Rt 1,17 minutos; MS m/z 522,1 [M+H]+; Método 2minLowpH

Paso 3: (4S, 5R) -7 -((R) -2 -amino -4 -fenoxibutanoil) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona.

(R) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -4 -fenoxibutan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (242 mg; 0.464 mmol) se solubilizó en DCM (1 ml). TFA (0.894 ml; 11.60 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de ser concentrada al vacío. El aceite residual se disolvió con metanol (3 ml) y se pasó a

través de un cartucho SCX -210 g eluyendo con NH_3 2M en metanol (70 ml). El solvente se retiró al vacío proporcionando (4S, 5R) -7 -((R) -2 -amino -4 -fenoxibutanoil) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona .

LC -MS Rt 0.75 minutos; MS m/z 422.0 [M+H]+; Método 2minLowpH

Paso 4: 2 -metil -1 -((R) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -4 -fenoxibutan -2 -ilamino) -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

(4S, 5R) -7 -((R) -2 -amino -4 -fenoxibutanoil) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (55 mg; 0.130 mmol) se solubilizó en acetonitrilo (0.5 ml). Se añadió ácido 2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanóico (27 mg; 0.130 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0.091 ml; 0.522 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes ® T3P (solución al 50% en acetato de etilo) (0.152 ml; 0.261 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, después se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -10% de MeOH en TBME con amoníaco para proporcionar 2 -metil -1 -((R) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -4 -fenoxibutan -2 -ilamino) -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

LC -MS Rt 1.16 min; MSm/z 607.5 [M+H]+; Método 2minLowpH

Paso 5: 2 -amino -2 -metil -N -((R) -1 -((4S, 5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxo -4 -fenoxibutan -2 -il) propanamida

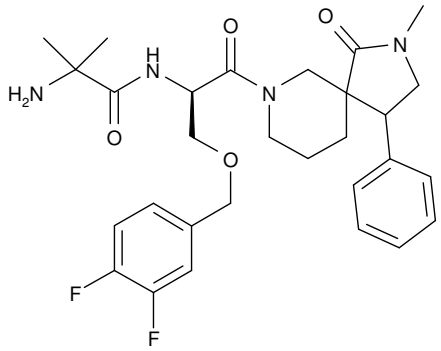
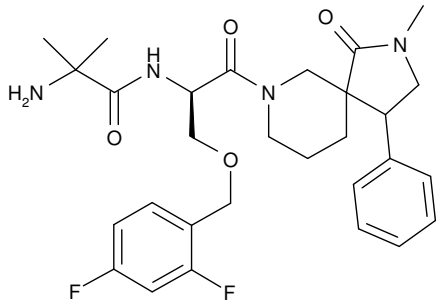
2 -metil -1 -((R) -1 -((5R 4S,) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -7 -il) -1 -oxo -4 -fenoxibutan -2 -ilamino) -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (38.7 mg; 0.064 mmol) se solubilizó en DCM (0.5 ml). TFA (0.125 ml; 1.622 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de ser concentrada al vacío. El aceite residual se disolvió en metanol (1 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX -21g eluyendo con NH_3 2M en metanol (4 ml. La evaporación proporcionó el compuesto del título.

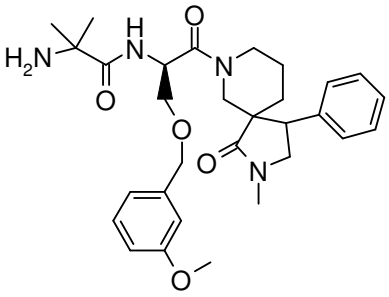
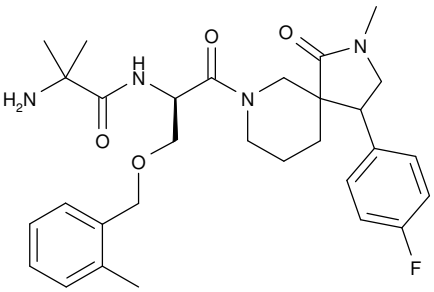
LC -MS Rt 0.75 minutos; MS m/z 507.4 [M+H]+; Método 2minLowpH

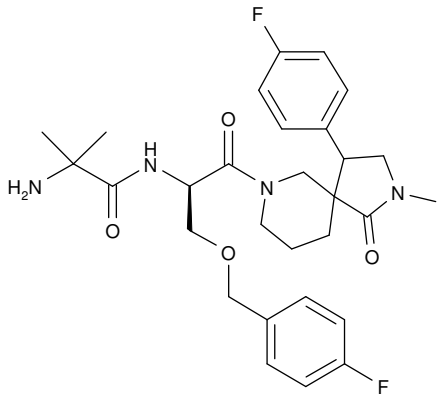
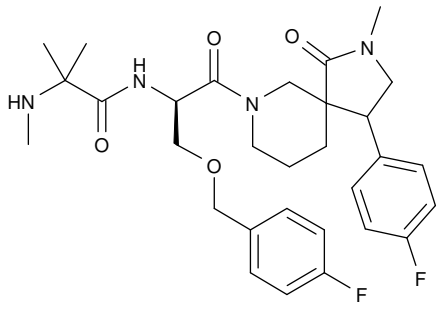
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 3) se prepararon por un método similar al del Ejemplo 7.0 a partir de los aminoácidos BOC -protegidos comercialmente disponibles, o Intermedios, 4E, 4F, 4G, 4H, 4I, 4J o 4K y la espiropiperidina apropiada (ya sea comercialmente disponible o las preparaciones descritas más adelante), alternativamente acoplando con (R) -N -Boc -alfa etil alanina o -(terc -butoxicarbonilo (metil) amino) -2 -

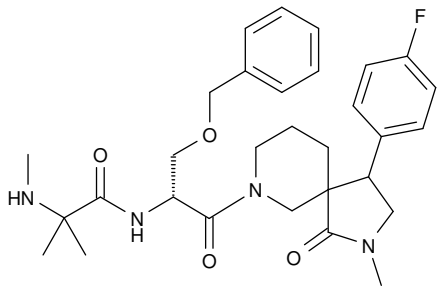
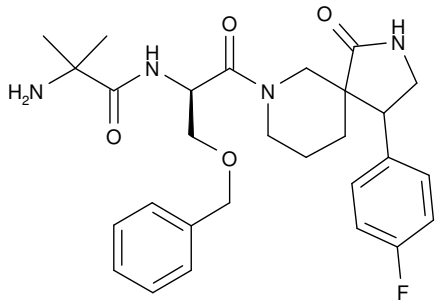
metilpropanoato de 2,5 -dioxopirrolidin -1 -il 2 en el penúltimo paso, de forma análoga al ejemplo7.1.

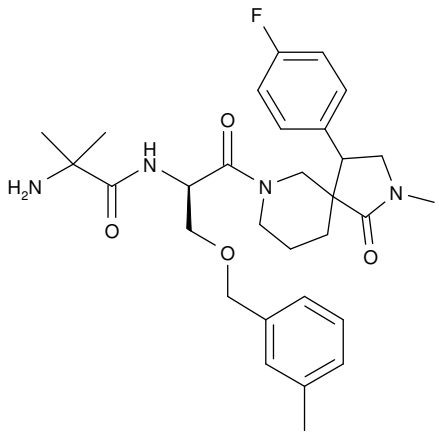
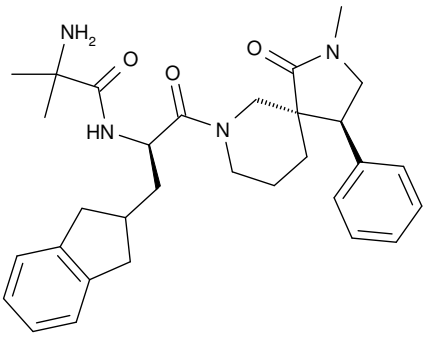
Tabla 3

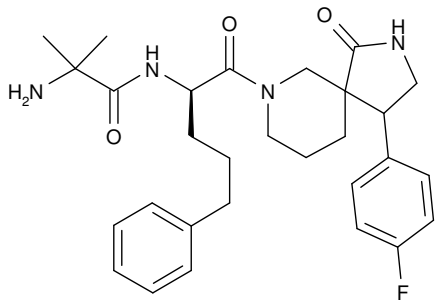
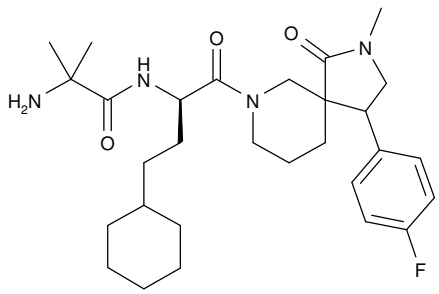
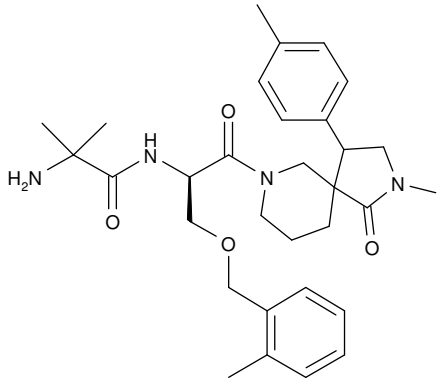
Ej.	Estructura	Nombre	RMN / [M+H]+ (LC -MS Método)
7.3		Diastereómero individual de2 -Amino -N -[(R) -1 -(3,4 -difluoro -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida	Método 2minLC_v003 Rt 1,00 min; MSm/z 543,4 [M+H]+;
7.4		Diastereómero individual de 2 -amino -N -[(R) -1 -(2,4 -difluoro -benciloximetil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]dec -7 -il) -2 -oxo -etil] -2 -metil -propionamida	Método 2minLC_v003 Rt 0,99 min; MSm/z 543,3 [M+H]+;

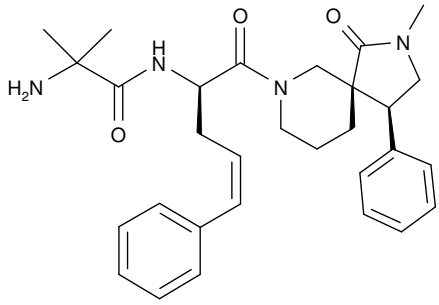
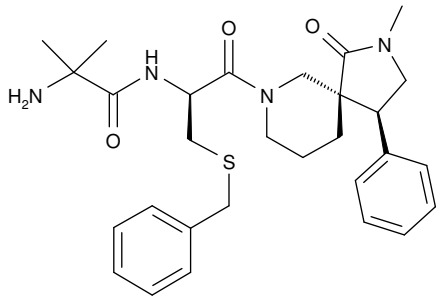
7.5		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(3 -metoxibenciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003 Rt 0,95 min; MSm/z 537,4 [M+H]+; SFC Rt 6,36 minutos. Método: LUXC2_50MeOH_AA
7.6		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(2 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 1,00 min; MSm/z 539,4 [M+H]+

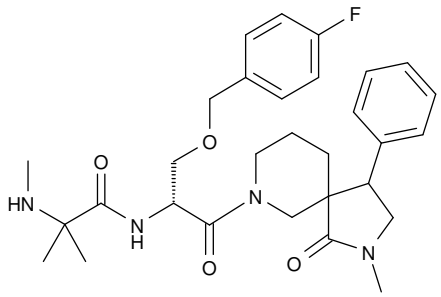
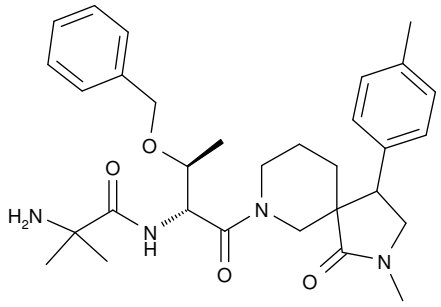
7.7		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(4 -fluorobenciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 0,98 minutos, MS m/z 543,4 [M +1] +
7.8		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(4 -fluorobenciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 0,98 minutos, m/z 557,3 [M+H]+

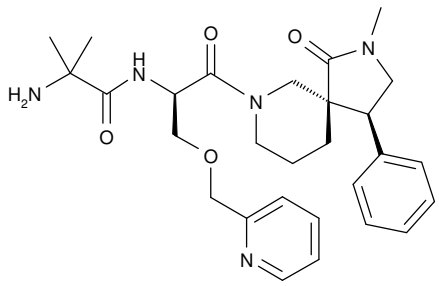
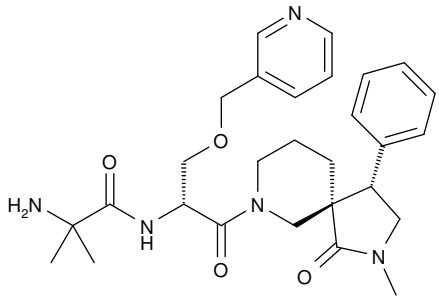
7.9		Diastereómero individual de N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metil -2 -(metilamino)propanamida	Método 2minLC_v003; Rt 0,95 min; MSm/z 539,4 [M+H]+
7.10		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 0,93 min; MSm/z 512,1 [M+H]+

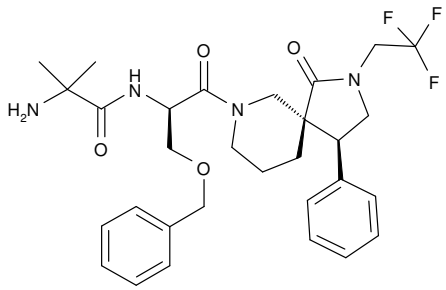
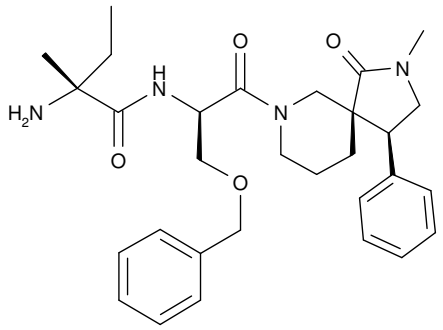
7.11		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(3 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 1,01 minutos, MS m/z 539,4 [M +1] +
7.12		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((R) -3 -(2,3 -dihidro -1H -inden -2 -il) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 0,81 min; MSm/z 517,4 [M+H]+

7.13		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpentan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLC_v003; Rt 0,97 min; MSm/z 509,4 [M+H]+
7.14		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R) -4 -ciclohexil -1 -(4 -(4 -fluorofenil) -2 -metil -1 -oxo -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxobutan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH, Rt 0,85 min; MSm/z 515,7 [M+H]+
7.15		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((2R) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -3 -(2 -metilbenciloxi) -1 -oxopropan -2 -il)propanamida	Método 2minLowpH; Rt 0,82 minutos, MS m/z 535,7 [M +1] +

7.16		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((R,Z) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -5 -fenilpent -4 -en -2 -il)propanamida	Método 2minLowpH, Rt 0,77 min; MSm/z 503,4 [M+H]+
7.17		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((S) -3 -(benciltio) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH; Rt 0,77 min; MSm/z 523,4 [M+H]+

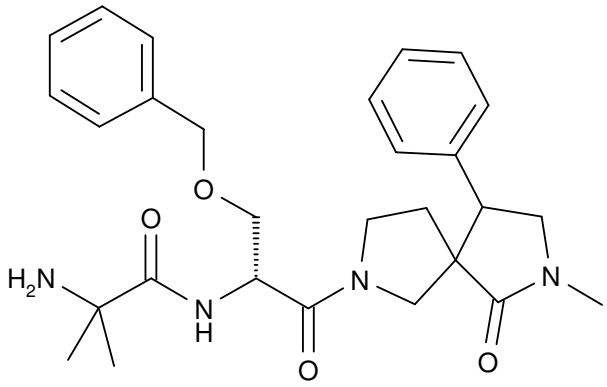
7.18		Diastereómero individual de N -((2R) -3 -(4 -fluorobenciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metil -2 -(metilamino)propanamida	Método 2minLowpH; Rt 0,75 MSm/z 539,2 [M+H]+
7.19		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((2R,3S) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxobutan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH; Rt 0,81 min; MSm/z 535,4 [M+H]+

7.20		Diastereómero individual de 2 -amino -2 -metil -N -((R) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -3 -(piridin -2 -ilmetoxi)propan -2 -il)propanamida	Método 2minLowpH; Rt 0,58 minutos, MS m/z 508,4 [M H +] +
7.21		2 -amino -2 -metil -N -((R) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxo -3 -(piridin -3 -ilmetoxi)propan -2 -il)propanamida	Método 2minLowpH; Rt 0,55 minutos, m/z 508,4 [M+H]+

7.22		Diastereómero individual de 2 -amino -N -((R) -3 -(benciloxi) -1 -oxo -1 -((4S,5R) -1 -oxo -4 -fenil -2 -(2,2,2 -trifluoroetil) -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il)propan -2 -il) -2 -metilpropanamida	Método 2minLowpH; Rt 0,82 minutos, m/z 575,4 [M+H]+
7.23		Diastereómero individual de (R) -2 -amino -N -((R) -3 -(benciloxi) -1 -((4S,5R) -2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.5]decan -7 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilbutanamida	Método 2minLowpH; Rt 0,74 min; MSm/z 521,4 [M+H]+

Ejemplo 8.0

Diastereoisómeros de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(7 -metil -6 -oxo -9 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.4]nonan -2 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida



Paso 1: 7 -metil -6 -oxo -9 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,4] nonano -2 -carboxilato de terc -butilo

Una solución de 6 -oxo -9 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,4] nonano -2 -carboxilato de terc -butilo (disponible comercialmente) (1 g, 3.16 mmol)) en DMF (50 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro de sodio (126 mg, 3.16 mmol)). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos y se añadió yodometano (198 uL, 3.16 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3h 30 min, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -10% de MeOH en TBME proporcionó los diastereómeros siguientes:

Diastereómero 1:

Pico 1:

LC -MS Rt 1,04 minutos; MS m/z 331 [M+H]+; Método 2minLowpH

Diastereómero 2:

Pico 2:

LC -MS Rt 1.01 min; MSm/z 331 [M+H]+; Método 2minLowpH

Paso 2: 2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,4] nonan -1 -ona

Una solución de 7 -metil -6 -oxo -9 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,4] nonano -2 -carboxilato de terc -butilo (diastereómero 1, paso 1) (488.3 mg, 1.48 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TFA (2.3 ml, 29.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La parte orgánica se secó (MgSO4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional;

LC -MS Rt 0.33 min; MSm/z 231 [M+H]+; Método 2minLowpH

Paso 3: 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(7 -metil -6 -oxo -9 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.4]nonan -2 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

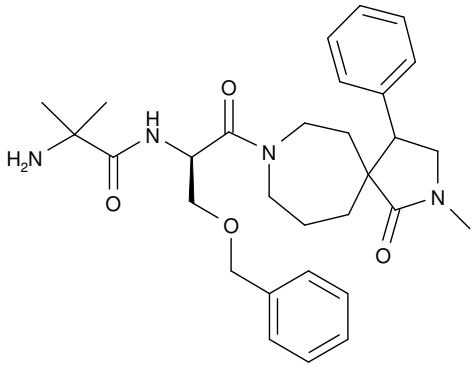
A una solución de ácido (R) -3 -(benciloxi) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metil propanamido) propanóico (Intermedio 3A) ((280 mg, 0.736 mmol) y 2 -metil -4 - -fenil -2,7 -diazaespiro [4,4] nonan -1 -ona (paso 2) (170 mg, 0.736 mmol)) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (514 uL, 2.94) y seguido por ® T3P (agente de acoplamiento de aminas 50% en DMF, 859 uL, 1.47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con TBME: MeOH proporcionó el compuesto del título
LC -MS Rt 1.08 min; MSm/z 593 [M+H]+; Método 2minLowpH.

Paso 4: 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(7 -metil -6 -oxo -9 -fenil -2,7 -diazaespiro[4.4]nonan -2 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

Una solución de 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(7 -metil -6 -oxo -9 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,4] nonan -2 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (paso 3) (206.5 mg) en DCM (4 ml) se trató con TFA (537 uL, 6.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Una porción adicional de TFA (2 ml) se añadió y la agitación continuó durante 20 minutos. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en MeOH y se aplicó a un cartuchoSCX -2 10g previamente mojado (MeOH) .La columna se lavó con MeOH (70 ml) y el producto se eluyó con NH_3 2M en metanol (70 ml). Las fracciones limpias se concentraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se purificó adicionalmente mediante LC -MS dirigida a masa para proporcionar el compuesto del título;
LC -MS Rt 0.71 minutos; MS m/z 493 [M+H]+; Método 2minLowpH.

Ejemplo 9,0 y 9,0 (i), 9,0 (ii), 9,0 (iii) y 9,0 (iv)

Mezcla diastereomérica y diastereómeros separados de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,8 -diazaespiro[4.6]undecan -8 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida



Paso 1: 4 -metil azepano -1,4 -dicarboxilato de 1 -terc -butilo

Ácido 1 -(terc -butoxicarbonil) azepano -4 -carboxílico (1,0 g; 4.11mmol) en DCM (20 ml) y se trató con DIPEA (1,5 ml, 8.22mmol) seguido de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (790mg, 5.34mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4 y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

Paso 2: 4 -metil 4 -(2 -nitro -1 -feniletil) azepano -1,4 -dicarboxilato de 1 -terc -butilo

Una solución enfriada (-78 °C) de diisopropilamina (667ul, 4.68mmol) en THF (seco) (4 ml) se trató con n -BuLi (1.6 M en hexanos) (2.93ml, 4.68mmol). Después de 5 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se volvió a enfriar a -78 °C. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución enfriada (-78 °C) de 4 -metil azepano -1,4 -dicarboxilato de 1 -terc -butilo (Paso 1) (927mg, 3.6 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos. A esta mezcla se le añadió (E) -(2 -nitrovinil) benceno (537mg; 3.6 mmol) en THF (4 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano/EtOAc seguido por 10 -100% TBME en iso -hexano proporcionó el compuesto del título como una mezcla diastereomérica.

LC -MS Rt 1.28 min; MSm/z 407,2 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Paso 3: Mezcla Diastereomérica de 1 -oxo -4 -fenil -2,8 -diazaespiro [4,6] undecano -8 -carboxilato de terc -butilo

Se agitó $NaBH_4$ (570 mg, 15.03 mmol) en EtOH (15 ml) bajo nitrógeno, durante 20 minutos y se añadió en porciones (4 alícuotas) a una mezcla enfriada (baño de hielo) que comprende 4 -metil 4 -(2 -nitro -1 -feniletil) azepano -1,4 -dicarboxilato de 1 -terc -butilo (paso 2) (1.079g, 2.504mmol) y $NiCl_2$ (595 mg, 2.504mmol) en MeOH (25 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió una solución de amoniaco (50 ml) seguido de acetato de etilo (60 ml). La mezcla se redujo al vacío y la pasta aguada resultante se particionó entre solución saturada de amoníaco y EtOAc. La porción orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 1 -10% en TBME proporcionó el compuesto del título;
LC -MS Rt 1.12 min; MSm/z 346.3 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Paso 4: Mezcla diastereomérica de 2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,8 -diazaespiro [4,6] undecano -8 -carboxilato de terc -butilo

Una mezcla diastereomérica de 1 -oxo -4 -fenil -2,8 -diazaespiro [4,6] undecano -8 -carboxilato de terc -butilo (paso 4) (669.5mg; 1.944mmol) en THF (19.5 ml) bajo nitrógeno se enfrió en un baño de hielo/salmuera. Se añadió LHMDS 1M (2.5 ml, 2.53mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos. Se añadió yodometano (182ul, 2.92mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc proporcionó el compuesto del título;
LC -MS Rt 1,18 min; MSm/z 359 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Paso 5: Mezcla de diastereoisómeros de 2 -metil -4 -fenil -2,8 -diazaespiro [4,6] undecan -1 -ona

Una mezcla diastereomérica 2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,8 -diazaespiro [4,6] undecano -8 -carboxilato de de terc -butilo (paso 4) (683.1mg; 1.906mmol) en DCM (6 ml) se trató con

TFA (5.8ml, 76mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo se disolvió en MeOH y se aplicó a uncartucho SCX -210g previamente mojado (MeOH). La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con $NH_3$2 M en MeOH. Las fracciones limpias se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC -MS Rt 0.73 minutos; MS m/z 260.3 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Paso 6: Mezcla diastereomérica de 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,8 -diazaespiro[4.6]undecan -8 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo

Una mezcla diastereomérica de 2 -metil -4 -fenil -2,8 -diazaespiro [4,6] undecan -1 -ona (200 mg; 0.774mmol) en MeCN (2.58 ml) se trató con ácido (R) -3 -(benciloxi) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metil propanamido) propanóico (Intermedio 3A) (295mg; 0.774mmol) seguido de DIPEA (541ul; 3.10mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió ® T3P (agente de acoplamiento de amidas 50% en DMF, 904ul, 1.548mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 50 -100% de EtOAc en iso -hexano proporcionó el compuesto del título;

LC -MS Rt 1,13 min; MSm/z 621,1 [M+H]+; 2minLowpH Método.

Paso 7: Diastereoisómeros de 2 -amino -N -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,8 -diazaespiro[4.6]undecan -8 -il) -1 -oxopropan -2 -il) -2 -metilpropanamida

Una mezcla diastereomérica de 1 -((2R) -3 -(benciloxi) -1 -(2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,8 -diazaespiro[4.6]undecan -8 -il) -1 -oxopropan -2 -ilamino) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (Paso 6) (309mg, 0.498mmol) en DCM (1.5 ml) se trató con TFA (1.5 ml; 19.91mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo se disolvió en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX -210g previamente mojado (MeOH). La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con $NH_3$2 M en MeOH. Las fracciones limpias se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto

del título (Ejemplo 9.0). La mezcla diastereomérica se separó mediante SFC para proporcionar los siguientes compuestos:

Ejemplo 9.0 (i)

Diastereómero 1:

LC -MS Rt 0.75 min; MSm/z 521.5 [M+H]+; 2minLowpH Método.

SFC primer pico de elución, Rt 3.4 minutos; Método: Chiralpak AS -H 250 x 10 mm, 5 um Fase móvil: 25% de isopropanol / 75% de CO2

Ejemplo 9.0 (ii)

Diastereómero 2:

LC -MS Rt 0.75 min; MSm/z 521.5 [M+H]+; Método 2minLowpH.

SFC Segundo pico de elución Rt 6.05 minutos: Método: Chiralpak AS -H 250 x 10 mm, 5 um Fase móvil: isopropanol al 25%/CO_2 al 75.

Ejemplo 9.0 (iii)

Diastereómero 3:

LC -MS Rt 0,75 min; MSm/z 521,5 [M+H]+;Método. 2minLowpH

SFC tercer pico de elución Rt 12.5 minutos; Método: Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 um (2 columnas acopladas entre sí). Fase móvil: 50% MeOH+ 0.1% v/v DEA /CO_2 al 50%

Ejemplo 9.0 (iv)

Diastereómero 4:

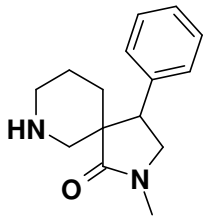
LC -MS Rt 0,75 min; MSm/z 521,5 [M+H]+; 2minLowpH Método.

SFC cuarto pico de elución Rt 14.5 min; Método Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 um (2 columnas acopladas entre sí) Fase móvil: 50% MeOH 0.1% v/v DEA/CO_2 al 50%

Preparación de compuestos intermedios

Intermedio 1A

Mezcla racémica de (4R, 5S) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5R) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona



Paso 1: diastereomeros de *3 -(2 -nitro -1 -feniletil) piperidina -1,3 -dicarboxilato* de *rac -1 -terc–butilo*de*3 -etilo*

A una disolución enfriada (-78 °C) de diisopropilamina (4.82 ml, 33.8 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota butil -litio 1.6 M en hexanos (21.13 ml, 33.8 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a 0 °C y luego se enfrió de nuevo a -78 °C. Esta mezcla se añadió gota a gota a etil -1 -BOC -3 -piperidinocarboxilato (6.18 g, 24 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C y se agitó a -40 °C durante 1 h. La mezcla resultante se trató gota a gota con una solución de trans -beta -nitroestireno (3.88 g, 26 mmol) en THF (20 ml) a -40 ° C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se apagó con una solución de NH_4Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -24% EtOAc en iso-hexano proporcionó los diastereómeros individuales:
Diastereómero 1: LC -MS Rt 2,57 minutos; MS m/z 407 [M+H]+; Método LowpH_v002
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 1,30 (3H, t), 1,47 (9H, s), 1,52 -1,76 (3H, m), 1.80 -1.88 (1H, m), 3,24 -3,35 (1H, m), 3,35 -3,54 (2H, m), 3,80 (1H, dd), 3,91 (1H, d), 4.14 a 4.3 (2H, m), 5,0 (1H, t), 5,06 (1H, br s), 7.10 -7.17 (2H, m), 7.26 -7.37 (3H, m).

Diastereómero 2: LC -MS Rt 2,55 minutos; MS m/z 407 [M+H]+; Método LowpH_v002.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 1,21 (3H, t), 1,35 -1,78 (3H, m), 1,43 (9H, s), 2,25 (1H, br d), 2,80 -3,10 (2H, m), 3,67 -3,78 (2H, m), 3,80 -4,22 (3H, m), 4,91 (1H, dd), 5,03 (1H, dd), 7.10 -7.18 (2H, m), 7,25 -7,36 (3H, m).

Paso 2: Mezcla racémica de 3 -(2 -amino -1 -feniletil) piperidina -1,3 -dicarboxilato de (4R, 5S) -1 -terc–butilo de 3 -etiloy 3 -(2 -amino -1 -feniletil) piperidina -1,3 -dicarboxilato de (4S, 5R) -1 -terc–butilo de 3 -etilo

A una mezcla racémica de diastereómero 1 (paso 1) (3.4 g, 8.36 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (1.988 g, 8.36 mmol) y la mezcla se enfrió en un

baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (3.80 g, 100 mmol) y la suspensión resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se apagó con solución de amoníaco al 10% (400 ml) y acetato de etilo (300 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que la suspensión se disolvió para proporcionar una solución acuosa de color púrpura. El solvente orgánico se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título el cual se utilizó sin purificación adicional;
LC -MS Rt 1.03 minutos y 1.07; MSm/z 407 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 3: Mezcla racémica de 1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4R, 5S) -terc -butilo y 1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4S, 5R) -terc -butilo

Una mezcla racémica de 3 -(2 -amino -1 -feniletil) piperidina -1,3 -dicarboxilato de (4S, 5R) -1 -terc–butil- 3 -etilo y 3 -(2 -amino -1 -feniletil) piperidina -1,3 -dicarboxilato de (4S, 5R) -1 -terc–butil- 3 -etilo (3.5 g, 8.37 mmol) en tolueno (80 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0 -100% en iso -hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color rosa;
LC -MS Rt. 2.46mins; MSm/z 331 [M+H]+; Método LowpH_v002
La estereoquímica relativa de este compuesto se determinó mediante cristalografía de rayos X.

Paso 4: Mezcla racémica de 2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4R, 5S) -terc -butilo y 2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4S, 5R) -terc -butilo

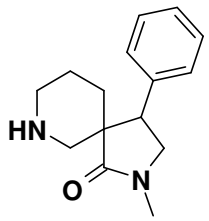
A una solución de la mezcla racémica de 1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4R, 5S) -terc -butilo y 1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4S, 5R) -terc -butilo (2.72 g, 8.23 mmol) en THF (80 ml) enfriada en un baño de hielo/salmuera se añadió gota a gota LHMDS 1M en THF (10.70 ml, 10.70 mmoles). Después de agitar durante unos pocos minutos, se añadió yodometano 2M en TBME (6.17 ml, 12.35 mmol). La solución se retiro del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se apagó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los

extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0 -100% en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC -MS Rt 2.52 min; MSm/z 345 [M+H]+; Método LowpH_v002

Paso 5: Mezcla racémica de (4R, 5S) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5R) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

A una mezcla racémica de 2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4R, 5S) -terc -butilo y 2 -metil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4S, 5R) -terc -butilo (2.24 g, 6.50 mmol) en DCM (40 ml) se añadió TFA (20 ml, 260 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se trató con NaOH 2M (100 ml). La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título;
LC -MS Rt 1.58 min; MSm/z 245 [M+H]+; Método LowpH_v002
RMN (400 MHz, $CDCl_3$)□ 1.5 -1.15 (1H, m), 1,23 - 1,34 (1H, m), 1,60 -1,76 (2H, m), 2,54 (1H, br s), 2,62 (1H, dt), 2,77 (1H, d), 2,82 -2,92 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,02 (1H, d), 3,34 (1H, t), 3,53 (1H, dd), 3,65 (1H, dd), 7.17 -7.23 (2H, m), 7,27 -7,39 (3H, m).

Intermedio 1AA
Mezcla racémica de (4R, 5R) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5S) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

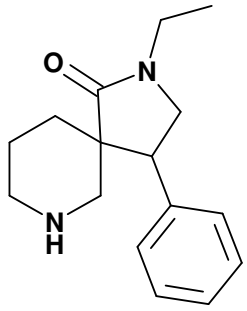


El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio 1A, pero utilizando el distereómero 2 producido en la etapa 1 en lugar del diastereómero 1.
LC -MS Rt 1,52 min; MSm/z 245 [M+H]+; Método LowpH_v002

RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,50 -1,63 (1H, m), 1,67 - 1,76 (1H, m), 1.86 -2.04 (3H, m), 2,36 (1H, d), 2,57 -2,66 (1H, m), 2,78 (1H, d), 2,86 (1H, ddt), 2,98 (3H, s), 3,25 (1H, dd), 3,49 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 7.16 a 7.23 (2H, m), 7,26 -7,38 (3H, m).

Intermedio 1B

Etil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona



Paso 1: 2 -etil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo

1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (ASW MedChem) (1 g, 3.03 mmol) se disolvió en THF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió (baño hielo/salmuera) y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite) (0.133 g, 3.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió gota a gota yodoetano (0.269 ml, 3.33 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. La mezcla diastereómerica resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC -MS Rt 1.20 y 1,22 minutos; MS m/z 359 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 2: 2 -etil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

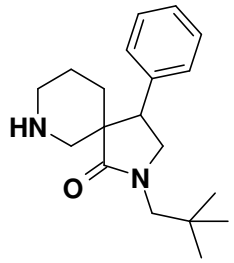
2 -etil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo(1.24 g, 3.46 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió HCl 4M en 1.4 -dioxano (5 ml, 2000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró al vacío y el producto crudo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX -210g pre -humedecido El metanol (50 ml) se pasó a través del cartucho y el producto se eluyó con

NH_3 2 M en metanol para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereomérica;

LC -MS Rt 0.74 min; MSm/z 260 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Intermedio1C

Mezcla racémica de (4R, 5S) -2 -(2,2 -dimetil -propil) -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5R) -2 -(2,2 -dimetil -propil) -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona



Paso 1: Mezcla racémica de ácido (4R, 5S) -2 -(2,2 -dimetil -propil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico y éster terc -butilico del ácido (4S, 5R) -2 -(2,2 -dimetil -propil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico

Una mezcla racémica de 1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4R, 5S) -terc -butilo y 1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4S, 5R) -terc -butilo (Intermedio 1A, paso 3) (500 mg, 1.513 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 60 °C. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (91 mg, 2.270 mmol) a la mezcla de reacción calentada. La mezcla se agitó durante un minuto, luego se añadio yoduro de neopentilo (0.302 ml, 2.270 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (91 mg, 2.270 mmol) y yoduro de neopentilo (0.302 ml, 2.270 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió más hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (91 mg, 2.270 mmol) y yoduro de neopentilo (0.302 ml, 2.270 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 8 horas. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (91 mg, 2.270 mmol) y yoduro de neopentilo (0.302 ml, 2.270 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se apagó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0 -100% en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

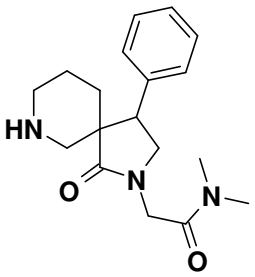
LCMS Rt 2.71 minutos; MSm/z 401 [M+H]+; Método LowpH_v002

Paso 2: Mezcla racémica de (4R, 5S) -2 -(2,2 -dimetil -propil) -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -1 -ona y (4S, 5R) -2 -(2,2 -dimetil -propil) -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -1 -ona

A una solución de una mezcla racémica de éster terc -butílico del ácido (4R, 5S) -2 -(2,2 -dimetil -propil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico y éster terc -butílico del ácido (4S, 5R) -2 -(2,2 -Dimetil -propil) -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico (518 mg, 1.293 mmol) en DCM (8 ml) se añadió TFA (4 ml, 51.9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre bicarbonato de sodio saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), y luego se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.
LCMS Rt 2,02 minutos; MSm/z 301 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Intermedio1D

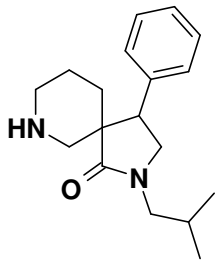
Mezcla racémica de (4R, 5S) -N, N -dimetil -2 -acetamida (1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -2 -il) y (5R 4S,) -N, N -dimetil -2 -(1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -2 -il) acetamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio 1A mediante la sustitución de yodometano (paso 4) con 2 -cloro -N, N -dimetilacetamida;
LC -MS Rt 1.62mins; MS m/z 316 [M+H]+; Método LowpH_v002

Intermedio 1E

Mezcla racémica de(4R, 5S) -2 -isobutil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5R) -2 -isobutil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona



Paso 1: Mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido (4R, 5S) -2 -isobutil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico y éster terc -butilico del ácido (4S, 5R) -2 -isobutil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico

A una solución de una mezcla racémica de 1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de (4R, 5S) -terc -butilo y 1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] sodio decano -7 -carboxilato de (4S, 5R) -terc -butilo (Intermedio 1A, paso 3) (500 mg, 1.513 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (91 mg, 2,270 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1 -yodo -2 -metilpropano (0.264 ml, 2.270 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se añadióhidruro de sodio adicional (60% en aceite mineral) (91 mg, 2.270 mmol) y la mezcla se calentó durante la noche. Al día siguiente se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (91 mg, 2.270 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora y se añadió más hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (91 mg, 2.270 mmol) . Se añadió 1 -yodo -2 -metilpropano (0.264 ml, 2.270 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante una hora más. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0 - 100% en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

LCMS Rt 2.66 minutos; MSm/z 387 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Paso 2: Racémica mezcla de (4R, 5S) -2 -isobutil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona y (4S, 5R) -2 -isobutil -4 -fenil -2, 7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

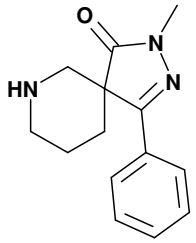
A una solución de mezcla racémica de éster terc -butílico del ácido (4R, 5S) -2 -isobutil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico y éster terc -butílico del ácido (4S, 5R) -2 -isobutil -1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico (397 mg, 1.027 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (3 ml, 38.9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y se particionó

entre bicarbonato de sodio saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

LCMS Rt 1,93 minutos; MSm/z 287 [M+H]+; Método LowpH_v002

Intermedio 1F

Mezcla racémica de 2 -metil -4 -fenil -2,3,7 -triaza -espiro [4,5] dec -3 -en -1 -ona.



Paso 1: Mezcla racémica de éster 1 -terc -butilico del ácido 3 -benzoil -piperidina -1,3 -*dicarboxilico - éster 3 -etílico*

Éster 1 -terc -butilico del ácidopiperidina -1,3 -dicarboxílico– éster 3 -etilico (Manchester Organics) (3g, 11.6mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a -78ºC antes de añadir solución LiHMDS 1M en THF (11.6ml, 11.6mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriar de nuevo a los 78 °C. Se añadió cloruro de benzoilo (1.5 ml, 12.8mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El volumen delsolvente se redujo al vacío antes de añadir acetato de etilo (20 ml) y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato saturado (20 ml), solución de HCl 1M (20 ml) y salmuera (20 ml). Las porciones orgánicas se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -15% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

LC -MS Rt 2.19mins; MS m/z 262 [M+H]+; Método LowpH_30_v002

Paso 2: Mezcla racémica de éster terc -butílico del ácido 4 -oxo -1 -fenil -2,3,7 -triaza -espiro [4,5] dec -1 -eno -7 -carboxílico

A una solución de mezcla racémica de éster 1 -terc -butilio del ácido 3 -benzoil -piperidina -1,3 -dicarboxílico –éster 3 -etílico (Paso 1) (400 mg, 1.1 mmol) en EtOH (4 ml) se

añadió hidrato de hidrazina (166 mg, 3.3mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de calentar en el microondas a 120ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La fase acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (10 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -60% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

LCMS: Rt 1.95min; MSm/z 330 [M+H]+; Método: LowpH_30_v002

Paso 3: Mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido3 -metil -4 -oxo -1 -fenil -2,3,7 -triaza -espiro [4,5] dec -1 -eno -7 -carboxílico

A una solución de mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido4 -oxo -1 -fenil -2,3,7 -triaza -espiro [4,5] dec -1 -eno -7 -carboxílico (150 mg, 0.45 mmol) en THF (3 ml) bajo nitrógeno a -78 °C se añadió una solución 1M en THF LiHMDS (0.55 ml, 0.55 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de volver a enfriar a -78 °C y añadiendo MeI 2M en solución de THF (0.45 ml, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicionl (10 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO^4$) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

LCMS Rt. 2.11min; MSm/z 344 [M+H]+; Método: LowpH_30_v002

Paso 4: Mezcla racémica de 2 -metil -4 -fenil -2,3,7 -triaza -espiro [4,5] dec -3 -en -1 -ona

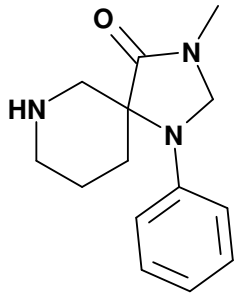
A una solución de una mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido3 -metil -4 -oxo -1 -fenil -2,3,7 -triaza -espiro [4,5] dec -1 -eno -7 -carboxílico (110 mg, 0.32 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX -2 1g. Las impurezas se eluyeron con 1:1 DCM: MeOH, seguido por amoníaco 0.05 M en 1:1 DCM: MeOH. El producto se eluyó con amoniaco 1M en 1:1 DCM: MeOH y las fracciones limpias se concentraron al vacío para

proporcionar el compuesto del título. No se realizó purificación adicional al compuesto del título.

LCMS: Rt 1.54min; MSm/z 244 [M+H]+; Método: LowpH_v002.

Intermedio 1G

Mezcla racémica de 3 -metil -1 -fenil -1,3,7 -triaza -espiro [4,5] decan -4 -ona



Paso 1: Mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido 3 -ciano -3 -fenil -piperidina -1 -carboxílico

Una solución que comprende de éster terc -butilico del ácido 3 -oxo -piperidina -1 -carboxílico (2.5 g, 12.55mol) y anilina (1.28 g, 13.8mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos bajo nitrógeno. Se añadió cuidadosamente cianuro de trimetilsililo (1.57ml, 12.55mmol) en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos adicionales. La mezcla de reacción se canuló en un matraz de agitación rápida que contenía hielo picado (50 ml) e hidróxido de amonio concentrado (30 ml) durante 10 minutos, dando como resultado un precipitado. Esta solución se dejó en agitación durante otros 15 minutos para asegurar que nada HCN se quedara antes de añadir acetato de etilo (150 ml) para disolver el precipitado. Los extractos orgánicos se separaron a continuación y la acuosa se lavó con EtOAc adicional (50 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

LCMS: Rt. 1.97min; MS m/z 302 [M+H]+; Método: LowpH_30_v002

Paso 2: Mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido 3 -carbamoil -3 -fenil -piperidina -1 -carboxílico

A una solución de éster terc -butílico del ácido3 -ciano -3 -fenil -piperidina -1 -carboxílico (1.1 g, 3.65 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió carbonato de potasio (76 mg, 0.54 mmol) y peróxido de hidrógeno (35% en solución de agua) (0.73 ml, 8.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las porciones adicionales de carbonato de potasio (76 mg, 0.54 mmol) y peróxido de hidrógeno (35% en solución de agua) (0.73 ml, 8.4 mmol) y se continuó la agitación durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.
LCMS: Rt 1.82min; MSm/z 320 [M+H]+; Método: LowpH_30_v002

Paso 3: Mezcla racémicaéster terc -butílico del ácido 4 -oxo -1 -fenil -1,3,7 -triaza -espiro [4,5] dec -2 -eno -7 -carboxílico

A una solución de éster terc -butilico del ácido 3 -carbamoil -3 -fenil -piperidina -1 -carboxílico (300 mg, 0.94 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió ortoformiato de trietilo (0.47 ml, 2.8 mmol) y ácido acético (0.5 ml, 8.7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Los extractos orgánicos se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.
LCMS: Rt 1.60min; MSm/z 330 [M+H]+; Método: LowpH_30_v002

Paso 4: Mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido4 -oxo -1 -fenil -1,3,7 -triaza -espiro [4,5] decano -7 -carboxílico

A una solución de éster terc -butílico del ácido 4 -oxo -1 -fenil -1,3,7 -triaza -espiro [4,5] dec -2 -eno -7 -carboxílico (130 mg, 0.39 mmol) en metanol (3 ml) se añadió borohidruro de sodio (22 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (5 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

LCMS: Rt 2.06min; MSm/z 332 [M+H]+; Método: LowpH_30_v002

Paso 5: Mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido3 -metil -4 -oxo -1 -fenil -1,3,7 -triaza -espiro [4,5] decano -7 -carboxílico

Una solución de éster terc -butilico del ácido4 -oxo -1 -fenil -1,3,7 -triaza -espiro [4,5] decano -7 -carboxílico (130 mg, 0.45mmol) en THF seco (3 ml) bajo nitrógeno se enfrió a -78 °C y se trató con LHMDS 1M en THF (0.55ml, 0.55mol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de volver a enfriar a -78 °C y añadiendoMeI 2M ensolución de THF (0.45ml, 0.9mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Lasporciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

LCMS: Rt 2.10min; MSm/z 346 [M+H]+; Método: LowpH_30_v002

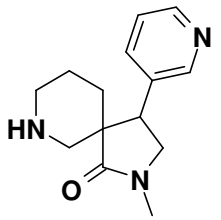
Paso 6: Mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido3 -metil -1 -fenil -1,3,7 -triaza -espiro [4,5] decan -4 -ona

A una solución de éster terc -butílico del ácido 3 -metil -4 -oxo -1 -fenil -1,3,7 -triaza -espiro [4,5] decano -7 -carboxílico (70 mg, 0.2 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0.5 ml, 6.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de aplicar la mezcla de reacción a uncartucho SCX -21g.Las impurezas se eluyeron con 1:1 DCM: MeOH, seguido por amoníaco 0.05 M en 1:1 DCM: MeOH. El producto se eluyó con amoniaco 1M en 1:1 DCM: MeOH. Las fracciones limpias se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. No se realizó purificación adicional al compuesto del título.

LCMS: Rt 1.47min; MSm/z 246 [M+H]+; Método: LowpH_v002

Intermedio 1H

Diastereoisómeros de 2 -metil -4 -piridin -3 -il -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona



Paso 1: éster 1 -terc -butílico del ácido 3 -(2 -nitro -1 -piridin -3 -il -etil) -piperidina -1,3 -dicarboxílico –éster 3 -etílico (mezcla de cuatro estereoisómeros)

A una disolución enfriada (-78 ° C) de etil -1 -BOC -3 -piperidinocarboxilato (1.53 g, 10.20 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota 2M LDA en heptano, THF y etilbenceno (5.34 ml, 10.69 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a -40 °C durante 1 hora y luego se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió una solución de 3 -(2 -nitroetenil) piridina (1.53 g, 10.20 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 -10% en DCM proporcionó los compuestos del título como un aceite amarillo.

LC -MS Rt 0,98 min; MSm/z 408,2 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Paso 2: éster 1 -terc -butílico del ácido 3 -(2 -amino -1 -piridin -3 -il -etil) -piperidina -1,3 -dicarboxílico – éster 3 -etilico (Mezcla de cuatro estereoisómeros)

A una solución éster terc -butílico del ácido 3 -(2 -nitro -1 -piridin -3 -il -etil) -piperidina -1,3 -dicarboxílico – éster 3 -etilico (2.92 g, 7.17 mmol) en MeOH (60 ml) se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (1.70 g, 7.17 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones borohidruro de sodio (1.08 g, 28.7 mmol) durante 30 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos adicionales a 0 °C. La reacción se apagó con solución saturadaNH_4Cl (30 ml) y MeOH se retiróal vacío. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y DCM (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$)

y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título el cual se utilizó sin purificación adicional.

LC -MS Rt 0.84 minutos; MS m/z 378.2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 3: Diastereómeros de éster terc -butilo del ácido 1 -oxo -4 -piridin -3 -il -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico

Una solución de éster terc -butílico del ácido 3 -(2 -amino -1 -piridin -3 -il -etil) -piperidina -1,3 -dicarboxílico– éster 3 -etílico (2.5 g, 6.6 mmol) en tolueno (21 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 -10% en DCM para proporcionar los diastereómeros individuales como sólidos blancos:

Diastereómero 1 [mezcla racémica], primer compuesto de elución.

LC -MS Rt 0.77 minutos; MS m/z 332.3 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Diastereómero 2 [mezcla racémica], segundo compuesto de elución.

LC -MS Rt 0.74 minutos; MS m/z 332.3 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 4: Mezcla racémica de éster terc -butilico del ácido2 -metil -1 -oxo -4 -piridin -3 -il -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico (a partir del diastereómero 1)

A una disolución enfriada (-60 °C) de éster terc -butilico del ácido1 -oxo -4 -piridin -3 -il -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico (diastereómero 1) (343 mg, 1.03 mmol) en THF (7 ml) se añadió gota a gota LHMDS 1M en THF (1.34 ml, 1.34 mmol). Después de agitar durante 1 hora a -60 °C, se añadio yodometano (0.084 ml, 1.34 mmol) en THF (1 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió una porción adicional de LHMDS 1M en THF (0.75 ml, 0.75 mmol) a la mezcla de reacción enfriada (-60 °C. Después de 30 minutos, se añadió yodometano (0.042 ml, 0.67 mmol) en THF (0.5 ml), el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con una solución de NH_4Cl saturada (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 -5% en DCM proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo.

LC -MS Rt 1.84 min; MSm/z 346.2 [M+H]+; 10minLC_v003 Método.

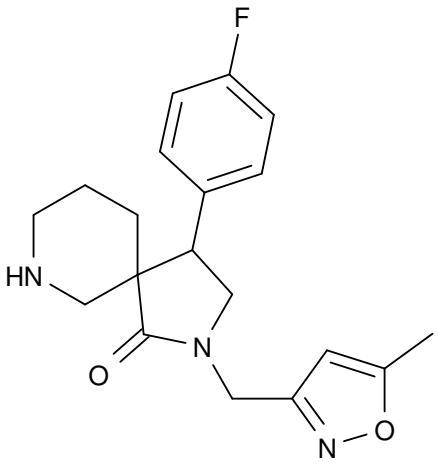
Paso 5: Mezcla racémica de 2 -metil -4 -piridin -3 -il -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (a partir del diastereómero 1)

Una solución de éster terc -butilico del ácido2 -metil -1 -oxo -4 -piridin -3 -il -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxílico [a partir del diastereómero 1] (200 mg, 0.58 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió con un baño de hielo y TFA (0.70 ml, 8.68 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se enfrió a 0 °C con una solución de NaOH 2M (8 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

LC -MS Rt 0.37 minutos (amplio); MS m/z 246.2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Intermedio 1I

Racémica 4 -(4 -fluorofenil) -2 -((5 -metilisoxazol -3 -il) metil) -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona



Paso 1: 4 -(4 -fluorofenil) -2 -((5 -metilisoxazol -3 -il) metil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo

4 -(4 -fluorofenil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (200 mg; 0.574mmol) se solubilizó en DMF (5 ml) y se enfrió a 0 °C.Se añadió dispersión de hidruro sódicoal 60% en aceite mineral (46 mg, 1.148mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se solubilizó 3 -(bromometil) -5 -metilisoxazol (101 mg; 0.574mmol) en

DMF (0.7 ml) y se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 50 -100% TBME en iso-hexano para producir 4 -(4 -fluorofenil) -2 -((5 -metilisoxazol -3 -il) metil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo.

LC -MS Rt 1.16 minutos; MS m/z 446,3 [M +2 H] +; Método 2minLowpH.

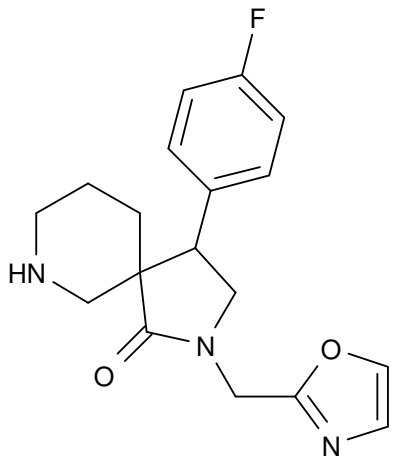
Paso 2: 4 -(4 -fluorofenil) -2 -((5 -metilisoxazol -3 -il) metil) -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

4 -(4 -fluorofenil) -2 -((5 -metilisoxazol -3 -il) metil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (243.6mg; 0.549mmol) se solubilizó en DCM (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0.86ml; 11.14mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de ser concentrada al vacío. El aceite se disolvió con metanol (5 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX -2 10g eluyendo con NH_3 2M en metanol (50 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC -MS Rt 0.63 minutos; MS m/z 345.4 [M +2 H] +; Método 2minLowpH.

Intermedio 1J

Racémica 4 -(4 -fluorofenil) -2 -(oxazol -2 -ilmetil) -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

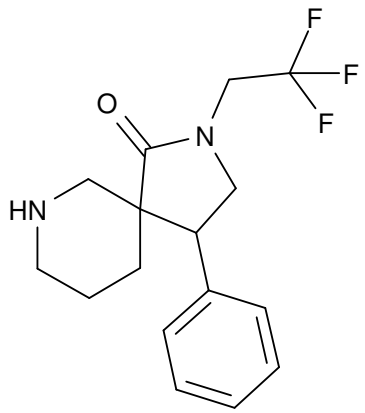


Paso 1: 4 -(4 -fluorofenil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (226 mg; 0.649mmol) se solubilizó en DMF (6.5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadio dispersiónde NaH al 60% (78 mg; 1.95 mmol) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. Se añadio 2 -(clorometil) oxazol (79 ul; 0.649 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc; los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (MgSO4), luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice, utilizando un sistema de gradiente de solvente de MeOH 1 -10% con amoníaco en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 4 -(4 -fluorofenil) -2 -(oxazol -2 -il metil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (148 mg).
LCMS Método 2minLowpH, Rt 1.10 minutos, MS m/z 430,3 [M+H]+

Paso 2: 4 -(4 -fluorofenil) -2 -(oxazol -2 -il metil) -1 -oxo -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo(148mg; 0.345mmol) se solubilizó en 1 ml de DCM . se añadio TFA (670ul; 8.61mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla se concentró y el residuo se solubilizó en MeOH mínimo. Esto se aplicó a un cartucho SCX210g, el cual se eluyó con metanol, luego volúmenes de columna 3x de amoníaco 2M en MeOH. Las fracciones amoniaco se concentraron para proporcionar el compuesto del título.
LCMS Método 2minLowpH, Rt 0,57 minutos, MS m/z 331,4 [M +2 H] +

Intermedio1K

Racémica 4 -fenil -2 -(2,2,2 -trifluoroetil) -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona



Paso 1: 1 -oxo -4 -fenil -2 -(2,2,2 -trifluoroetil) -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo

1 -oxo -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (1 g, 3.03mmol) en THF (13 ml) enfriada a 0 °C se trató con hidruro de sodio (60% en aceite) (4.54mmol, 0.182g). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató gota a gota con triclorometanosulfonato de1,1,1 -trifluoroetilo (0.547 ml, 3.33 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc.La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con 0 -20% de acetato de etilo/iso -hexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1 -oxo -4 -fenil -2 -(2,2,2 -trifluoroetil) -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo

LC -MS Rt 1.19 min; MSm/z sin ionización Método 2minLowpH

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) 7,31 (3H, m), 7,14 (2H, d), 4,05 (4H, m), 3,56 (1H, m), 3,43 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,85 (1H, m), 1,79 (1H, m), 1,55 (9H, s), 1,38 (2H, m), 1,18 (1H, m)

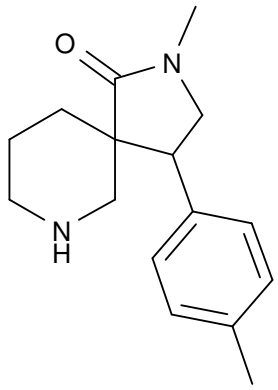
Paso 2: Hidrocloruro racémico de 4 -fenil -2 -(2,2,2 -trifluoroetil) -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

1 -oxo -4 -fenil -2 -(2,2,2 -trifluoroetil) -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (0.874g, 2.119mmol) en DCM (10 ml) se trató con HCl 4M en 1,4 -dioxano (4.5 ml, 0.018 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. El solvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC -MS Rt 0.63 min; MSm/z 313.3 [M+H]+ Método 2minLowpH

Intermedio 1L

Racémica 2 -metil -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona.



Paso 1: 1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo

A una mezcla de 4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona (1.00 g, 3.56 mmol) en DCM bajo nitrógeno con enfriamiento con hielo, se añadió trietilamina (685 ul, 4.91 mmol) seguido por di -terc -butilo (1.07 g, 4.91 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación permitiendo calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco ceroso (2.06 g). El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con 0 -100% de iso-hexano/EtOAc. Lamayoría de fracciones lipófilicas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco (333 mg),

LC -MS: Método 10minLC_v003; Rt 4,03 min; MSm/z 289,2 [M + H -tBu] +

Paso 2: 2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo

A una solución agitada de 1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (333 mg, 0.967 mmol) en THF seco (6 ml) a -60 °C bajo nitrógeno se añadiógota a gotaLiHMDS 1M en THF (1.26 ml, 1.257 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a -60 °C durante 1 h. Después de este tiempo se añadió gota a gota una solución de yodometano (79 ul, 1.257 mmol) en THF seco (1 ml) a -60 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar desde -60 °C a temperatura ambiente durante 1 h. Después 3 horas adicionalesa temperatura ambiente la mezcla de reacción se añadió a cloruro de amonio saturado (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite naranja. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con 20 -80% de iso -hexano/EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido amarillo (270 mg).

LC -MS: Método 2minLC_v003; Rt 1.23 min; MSm/z 359,3 [M+H]+

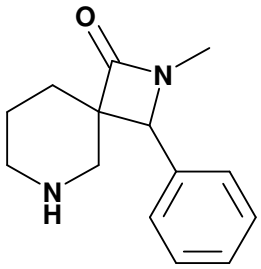
Paso 3: 2 -metil -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona

A una solución agitada de 2 -metil -1 -oxo -4 -p -tolil -2,7 -diazaespiro [4,5] decano -7 -carboxilato de terc -butilo (270 mg, 0.753 mmol) en DCM (5 ml) a 5 °C, se añadió TFA (870 ul, 11.30 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 5 -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a NaOH 2M (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO4) y se concentró para proporcionar el producto crudo como un sólido blanco (176 mg).

LC -MS: Método 10minLC_v003; Rt 2.08 min; MSm/z 259.5 [M+H]+;.

Intermedio 2A

2 -metil -3 -fenil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonan -1 -ona



Paso 1: 1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonano -6 -carboxilato de rac -terc -butilo

Una solución de LDA 2M en THF/n -heptano/etilbenceno (10.7 ml, 21.37 mmol) se enfrió a -78 °C y una solución de 3 -etil piperidina -1,3 -dicarboxilato de 1 -terc -butilo (5 g, 19.43 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante 40 minutos y se dejó calentar a 0 °C durante 10 minutos y se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió N -bencilideno -1,1,1 -trimetilsilanamina (2.63 ml, 21.37 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 3 horas a 0 °C.La reacción se apagó con agua (5 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía rápida sobre sílice (220 g columna) eluyendo con 20 -70% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC -MS Rt 2,33 min; MSm/z 317 [M+H]+; Método LowpH_v002

Paso 2: 2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonano -6 -carboxilato de rac -terc -butilo

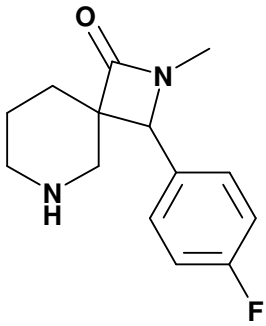
Una solución agitada de 1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonano -6 -carboxilato de rac -terc -butilo (1.18 g, 3.73 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con NaH (194 mg, 4.85 mmol) seguido por yodometano (303 ul, 4.85 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar un compuesto del título como un aceite amarillo;
LC -MS Rt 2,39 min; MSm/z 331 [M+H]+; Método LowpH_v002

Paso 3: rac -2 -metil -3 -fenil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonan -1 -ona

Una solución que comprende 2 -metil -1 -oxo -3 -fenil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonano -6 -carboxilato de terc -butilo (1.2 g, 3.63 mmol) y TFA (1.399 ml, 18.16 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo resultante se disolvió con metanol (5 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX -2 10g. El producto se eluyó con $NH_3$2 Men metanol (70 ml) y las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo;
LC -MS Rt 0.73 minutos; MS m/z 232 [M+H]+; Método LowpH_v002

Intermedio 2B

3 -(4 -fluoro -fenil) -2 -metil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonan -1 -ona



Paso 1: Éster terc -butílico del ácido trac -1 -(4 -fluoro -fenil) -3 -oxo -2,6 -diazaespiro [3,5] nonano -6 -carboxílico ácido

Una solución de LHMDS 1M (8.55 ml, 8.55 mmol) en THF se enfrió a -78 °C ya esta mezcla se añadió gota a gota 4 -fluorobenzaldehído (839 ul, 7.77 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 50 minutos y se dejó calentar a 0 °C durante 10 minutos y se enfrió de nuevo a -78 ° C. En un matraz diferente se enfrió a -78 ° C una solución de LHMDS 1M (8.55 ml, 8.55 mmol) y se añadió gota a gota una solución de éster 1 -terc -butílico del ácido piperidina -1,3 -dicarboxílico –éster 3 -etílico (2 g, 7.77 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se dejó agitar durante 40 minutos y se dejó calentar a 0 °C durante 10 minutos y se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió gota a gota la solución de trimetilsililenamina a la solución de enolato manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Después de terminada la adición, la reacción se dejó agitar durante 3 horas a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con agua (5 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía rápida sobre sílice (columna 80 g) eluyendo con 0 -100% de EtOAc en iso -hexano proporcionó el compuesto del título;
LC -MS Rt 2,44 minutos; MS m/z 335 [M+H]+; Método LowpH_v002

Paso 2: Éster terc -butilico del ácidorac -1 -(4 -fluoro -fenil) -2 -metil -3 -oxo -2,6 -diazaespiro [3,5] nonano -6 -carboxilato

Una solución agitada de éster terc -butilico del ácidorac -1 -(4 -fluoro -fenil) -3 -oxo -2,6 -diazaespiro [3,5] nonano -6 -carboxílico (850 mg, 2.54 mmol) en THF (15 ml) se trató con LHMDS 1M en THF (3.30 ml, 3.30 mmol) seguido por la adición de yodometano (0.238 ml, 3.81 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se apagó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo;
LC -MS Rt 0.98 minutos; MS m/z 349 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Paso 3: rac -3 -(4 -fluoro -fenil) -2 -metil -2,6 -diazaespiro [3,5] nonan -1 -ona

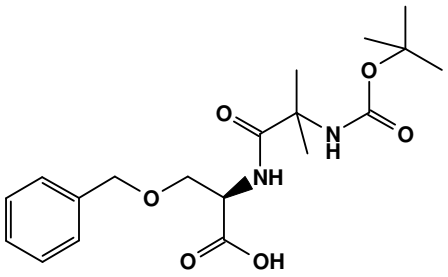
Una solución que comprende éster terc -butilico del ácidorac -1 -(4 -fluoro -fenil) -2 -metil -3 -oxo -2,6 -diazaespiro [3,5] nonano -6 -carboxílico (830 mg, 2.38 mmol) y TFA (1 ml, 12.98 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de

reacción se concentró al vacío y el producto crudo resultante se disolvió con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar un compuesto del título como un aceite amarillo;

LC -MS Rt 1.66 min; MSm/z 249 [M+H]+; Método LowpH_v002

Intermedio 3A

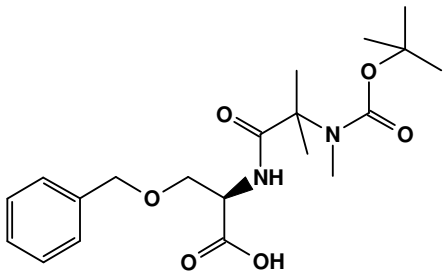
(R) -3 -benciloxi -2 -(2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metilpropionilamino) -propiónico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 98/58949 página 88.

Intermedio 3B

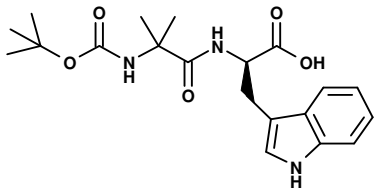
Ácido (R) -3 -benciloxi -2 -[2 -(terc -butoxicarbonil -metil -amino) -2 -metil -propionilamino] -propiónico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en WO99/08699 página 379

Intermedio 3C

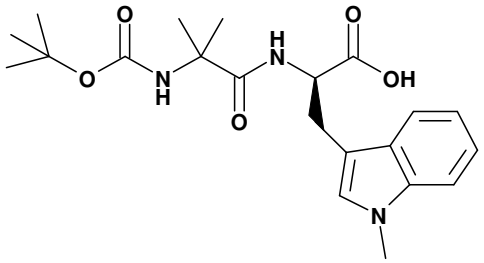
Ácido (R) -2 -(2 -(tert -Butoxycarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -3 -(1H -indol -3 -il)propanóico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 98/58949 página 70.

Intermedio 3D

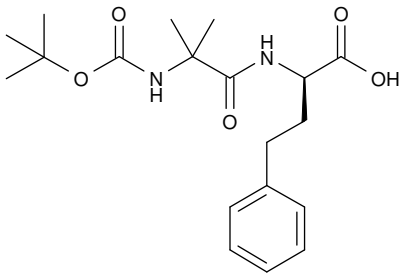
Ácido (R) -2 -(2 -(tert-butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -3 -(1H -indol -3 -il)propanóico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 96/38471 página 117.

Intermedio 3E

Ácido (R) -2 -(2 -(tert-butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -4-fenilbutanóico



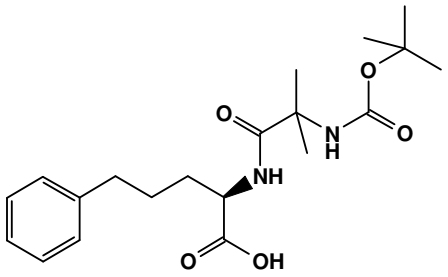
Una mezcla que comprende de 1 -(2,5 -dioxopirrolidin -1 -il) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (1 g, 3.52 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito enEP1486498A1 página 20) y HD -Homophe -OH (0.630 g, 3.52 mmol) en THF (16 ml)/agua (4 ml) se trató con trietilamina (1.471 ml, 10.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 9 horas. THF se retiróal vacío. La solución acuosa se diluyó adicionalmente con

agua y el pH se ajustó a pH 2 -3 con HCl 1M. La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc. La parte orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC -MS Rt 1.05 minutos; MS m/z 365.3 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Intermedio 3F

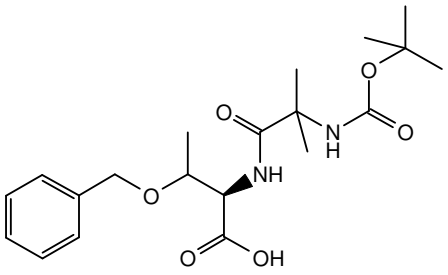
Ácido (R) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -5 -fenilpentanoico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 de WO/03087036 página 11.

Intermedio 3G

Ácido (2R, 3S) -3 -(benciloxi) -2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) butanóico



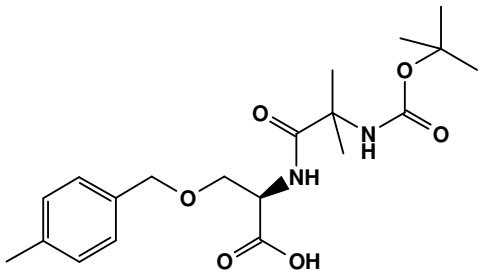
Una mezcla que comprende de 1 -(2,5 -dioxopirrolidin -1 -il) -2 -metil -1 -oxopropan -2 -ilcarbamato de terc -butilo (1 g, 3.33 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la página 20 EP1486498A1) y ácido (2R, 3S) -2 -amino -3 -(benciloxi) butanóico (0.697 g, 3.33 mmol) en THF (40 ml)/agua (10 ml) se trató con TEA (1.392 ml, 9.99 mmol) agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío yse añadió EtOAc (20 ml). El pH se ajustó a pH 2 con HCl 1M. La porción orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt (30 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con una

solución saturada de salmuera (50 ml), se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

LCMS Rt 2.39mins; MS m/z [M+H]+ 395.38; Método LowpH_v002

Intermedio 3H

Ácido (R) -2 -(2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metil -propionilamino) -3 -(4 -metil -benciloxi) -propiónico -benciloxi) -propiónico

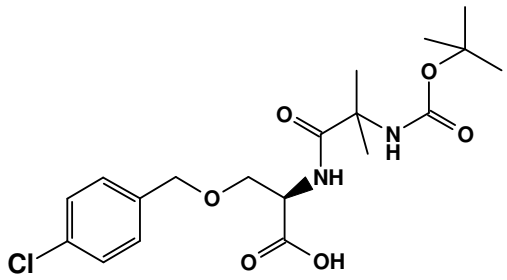


Una solución de ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(4 -metil -benciloxi) -propiónico (Intermedio 4B) (1.20 g, 3.88 mmol) en 1,4 -dioxano (6 ml) se enfrió a 10 °C con un baño de agua/hielo y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0.41 ml, 7.76 mmol). Después de agitar a 10 °C durante 3 h, la mezcla se trató secuencialmente con TEA (2.97 ml, 21.33 mmol), agua (2 ml) y éster 2,5 -dioxo -pirrolidin -1 -ilo del ácido 2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metil -propiónico (síntesis descrita en EP1486498A1 página 20) (1.16 g, 3.88 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (150 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo de nuevo con solución de NaOH 2M (2 x 5 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con solución de ácido cítrico al 5% y se extrajeron nuevamente con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

LC -MS Rt 1.11 min; MSm/z 395.6 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Intermedio 3I

Ácido (R) -2 -(2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metil -propionilamino) -3 -(4 -cloro -benciloxi) -propiónico -benciloxi) -propiónico



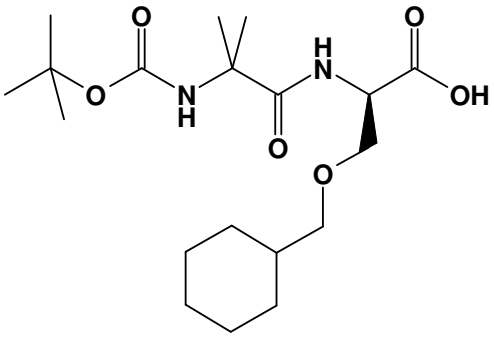
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el intermedio3Gcomenzando a partir de ácido(R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(4 -cloro -benciloxi) -propiónico

(Intermedio 4C).

LC -MS Rt 1.16 minutos; MS m/z 437.6 [M + Na] +; 2minLC_v003 Método.

Intermedio 3J

Ácido R) -2 -(2 -terc -butoxicarbonilamino -2 -metil -propionilamino) -3 -ciclohexilmetoxi -propiónico

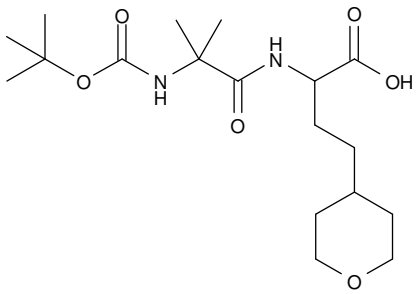


Una mezcla de rodio al 5% sobre alúmina (80 mg) y ácido (R) -3 -benciloxi -2 -(2 -terc -butoxi carbonilamino -2 -metil -propionilamino) -propiónico (500 mg, 1.31 mmol) (intermedio 3A) en isopropanol (12 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Para asegurar la finalización, se añadió 120 mg de catalizador y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite ® (material de filtro) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC -MS Rt 4.06 min; MSm/z 287.3 [M -BOC] +; Método 10minLC_v003

Intermedio 3K

2 -(2 -(tert-butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -4 -(tetrahidro -2H -piran -4 -il)butanoico

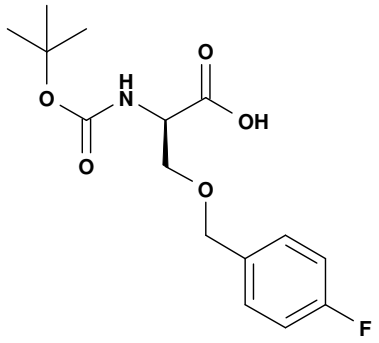


A una solución agitada de hidrocloruro2 -amino -4 -(tetrahidro -2H -piran -4 -il) butanoato (500 mg, 2.103 mmol) en THF (27 ml) /agua (6.7 ml) se añadió 2,5 -dioxopirrolidin -1 -il 2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanoato (632 mg, 2.103 mmol) seguido por TEA (1.173 ml, 8.41 mmol). La solución se calentó a 50 °C y se agitó durante 6 horas. El solvente se concentró y el residuo se particionó entre EtOAc y ácido cítrico al 5% . La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionaruna goma amarilla (700 mg). A la goma en MeOH (10 ml) /agua (1.5 ml) enfriada a 0 °C, se añadió $LiOH.H_2O$ (114 mg, 2.72 mmol) en porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre EtOAc (5 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico al 5% (10 ml, pH 3) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y después separó y se lavó con salmuera. Esto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionarácido 2 -(2 -(terc -butoxicarbonilamino) -2 -metilpropanamido) -4 -(tetrahidro -2H -piran -4 -il) butanóico.

LCMS Rt 0,95 minutos; MS m/z 373,3 [M +1] +; 2minLowpH Método.

Intermedio 4A

Ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(4 -fluoro -benciloxi) -propiónico

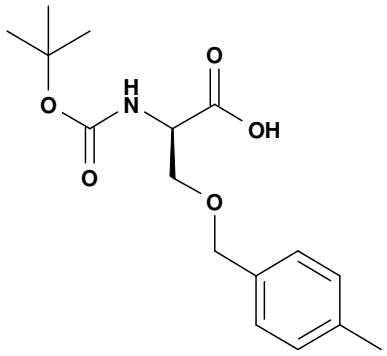


Una solución de N -BOC -D -serina (2.00 g, 9.75 mmol) en DMF (25 ml) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno e hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0.82 g, 20.47 mmol) se añadió en porciones durante 15 minutos. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió bromuro de 4 -fluorobencilo(1.82 g, 9.75 mmol) en DMF (5 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con DCM (2 x 50 ml). Los lavados orgánicos se descartaron. La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico acuoso al 5% y se volvió a extraer con DCM (2 x 100 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo pálido. LC -MS Rt 1,07 min; MSm/z 314,0 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Los siguientes compuestos, a saber, Intermedios 4C -4G se prepararon análogamente al intermedio 4A para los compuestos de inicio apropiados;

Intermedio 4B

Ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(4 -metil -benciloxi) -propiónico

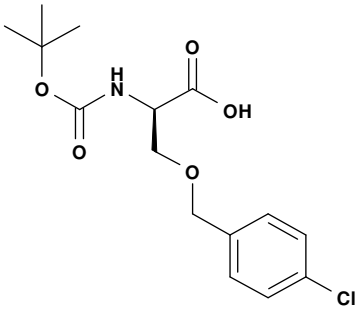


El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido comenzando a partir de N -BOC -D -serina y bromuro de 4 -metilbencilo.

LC -MS Rt 1.14 min; MSm/z 332.6 [M+H]+; 2minLC_v003 Método.

Intermedio 4C

Ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(4 -cloro -benciloxi) -propiónico

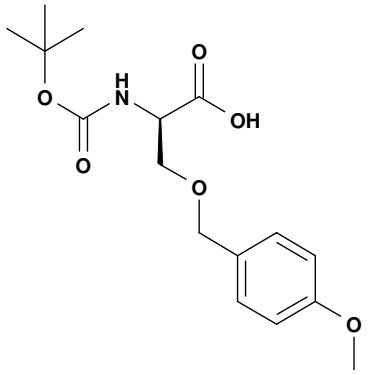


El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido comenzando a partir de N -BOC -D -serina y bromuro de 4 -clorobencilo.

LC -MS Rt 1.15 min; MSm/z 352.5 [M + Na] +; 2minLC_v003 Método.

Intermedio 4D

Ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(4 -metoxi -benciloxi) -propiónico

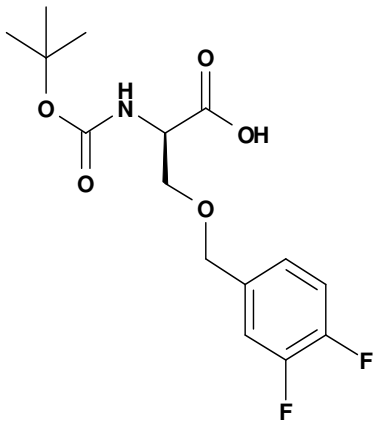


El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido comenzando a partir de N -BOC -D -serina y bromuro de 4 -metoxibencilo.

LC -MS Rt 1.07 min; MSm/z 348.5 [M + Na] +; 2minLC_v003 Método.

Intermedio4E

Ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(3,4 -difluoro -benciloxi) -propiónico

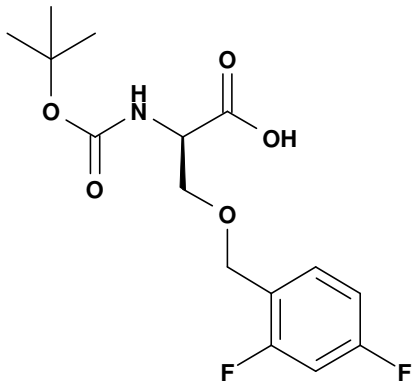


El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido comenzando a partir de N -BOC -D -serina y bromuro de 3,4 -difluorobencilo.

LC -MS Rt 1.11 min; MSm/z 232.1 [M -BOC] +; Método 2minLC_v003.

Intermedio 4F

Ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(2,4 -difluoro -benciloxi) -propiónico

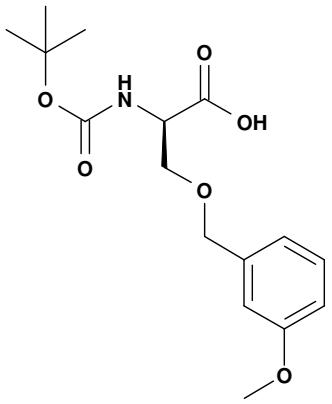


El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido comenzando a partir de N -BOC -D -serina y bromuro de 2,4 -difluorobencilo.

LC -MS Rt 1.11 min; MSm/z 232.1 [M -BOC] +; Método 2minLC_v003.

Intermedio 4G

Ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(3 -metoxi -benciloxi) -propiónico

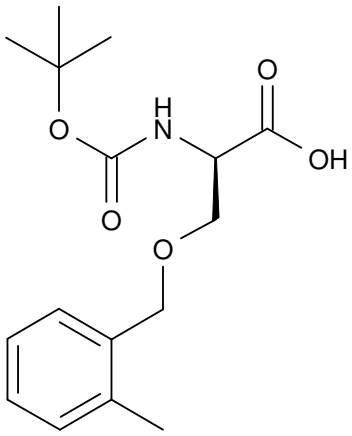


El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido comenzando a partir de N -BOC -D -serina y bromuro de 3 -metoxibencilo.

LCMS Rt 2.35 min; MSm/z 326.29 [M+H]+; Método LowpH_v002.

Intermedio 4H

Ácido (R) -2 -terc -butoxicarbonilamino -3 -(2 -metil -benciloxi) -propiónico

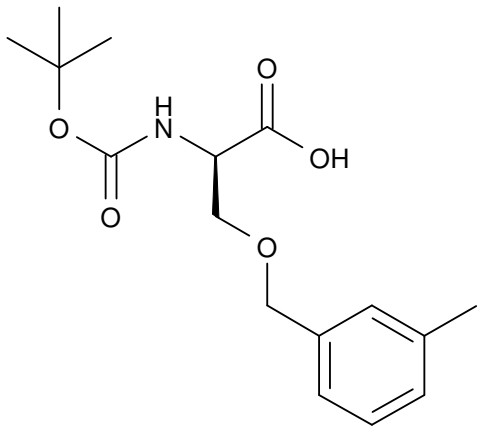


El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido comenzando a partir de N -BOC -D -serina y bromuro de 2 -metilbencilo.

LCMS Rt 1.15 min; MS m/z 332.3 [M + Na] +; Método 2minLC_v003.

Intermedio 4I

Ácido (R) -2 -(terc -butoxicarbonilamino) -3 -(3 -metilbenciloxi) propanóico

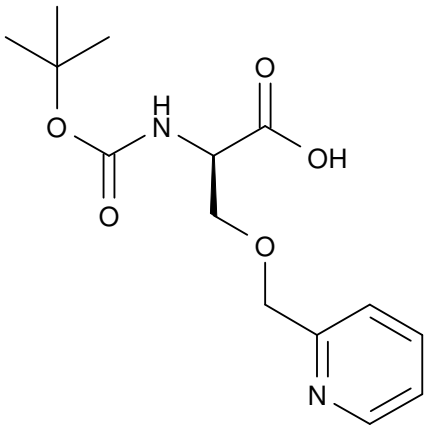


El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido comenzando a partir de N -BOC -D -serina y bromuro de 3 -metilbencilo.

LCMS Rt 1.15 min; MSm/z 310.2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Intermedio 4J

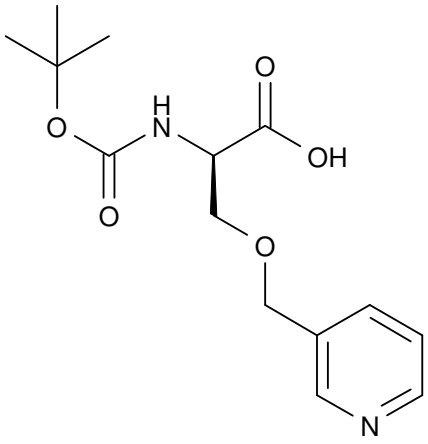
Ácido (R) -2 -(tert-butoxicarbonilamino) -3 -(piridin -2 -ilmetoxi)propanóico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Bioorganic & Medicinal Chemistry (2005), 13 (24), 6748 -6762, ejemplo 10a, página 6753 (método A) y en la página 6758.

Intermedio 4K

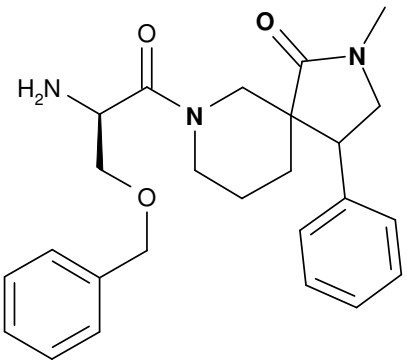
Ácido (R) -2 -(tert-butoxicarbonilamino) -3 -(piridin -3 -ilmetoxi)propanóico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry (2005), 13 (24), 6748 -6762, ejemplo 10, página 6753 (método A) y página 6758.

Intermedio 5A

7 -((R) -2 -amino -3 -benciloxi -propionil) -2 -metil -4 -fenil -2,7 -diazaespiro [4,5] decan -1 -ona



El compuesto del título se preparó a partir de aminoácido y espiropiperidinacomercialmente disponibles.

LCMS Rt 0.94 min; MSm/z 423.5 [M+H]+ .2 minLC_v003.

Datos Biológicos

Las afinidades de los compuestos como se definió en el primero, segundo o tercer aspecto para el receptor de la ghrelina se determinaron mediante los siguientes ensayos. Los compuestos definidos en el primero, segundo o tercer aspecto se utilizaron en la forma como se describe en la presente. Los compuestos del primero, segundo o tercer aspecto no son necesariamente del mismo lote. El compuesto de ensayo preparado en un lote puede haber sido combinado con otro(s) lote (s) para los ensayos. Todos los compuestos ensayados se han probado una o más veces (hasta 4 veces).

Cultivo de células

Células de ovario de hámster chino (CHO- K1) que expresan el receptor de la ghrelina recombinante humana (GHS- R1a) fueron adquiridas en Euroscreen (ES- 410- C) y se propagaron en un medio UltraCHO conteniendo glutamina y se suplementaron con suero fetal bovino inactivado por calor al 1% (FCS), 100U/ml penicilina, 100 mg/l estreptomicina y 0,8 g/l geneticina. Las células fueron sub- cultivadas dos veces por semana con una dilución 1:10. Para un pase celular, las células se lavaron con 1x DPBS sin calcio y magnesio, se triptinizaron durante 10 minutos con 0.05% tripsina/EDTA y se resuspendieron en medio de cultivo celular.

Células CHO TREx se obtuvieron de Invitrogen y establemente se transformaron para expresar el GHS- R1a recombinante de rata en una forma inducible (utilizando tetraciclina como inductor de expresión). Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 conteniendo glutamina, FCS inactivado por calor al 10%, 100U/ml penicilina, 100 mg/l estreptomicina y 10µg/ml blasticidina. Las células fueron sub- cultivadas cada 2 a 3 días con una dilución 1:10 a 1:30. Para un pase celular, las células se lavaron con 1x DPBS sin calcio y magnesio, se triptinizaron durante 2- 3min con 0.05%tripsina /EDTA y se resuspendieron en medio conteniendo FCS. Las células en solución se concentraron por centrifugación (900 rpm, 3min), se lavaron con DPBS, se concentraron nuevamente, y finalmente se diluyeron en medio de cultivo celular. La expresión de GHS- R1a de rata se indujo con tetraciclina (1 y 3µg/ml, para ensayos de calcio y AMPc, respectivamente) durante18- 24 horas antes de la experimentación.

Ensayo de AMPc

Se utilizó un kit2 dinámico para AMPc de Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo (HTRF) de la siguiente manera. Células CHO- HGHS- R1a o CHO- RGHS- R1a se sembraron en un volumen de 25 ul de medio de cultivo a 10.000 células/pozo (400.000 células/ml) en placas blancas de alto volumen de 384 pozos Greiner y se incubaron durante la noche (18- 24h) a 37 °C/CO_2 al 5%. A continuación, el medio se retiró y se agregó 6µl de bufer de ensayo [HBSS, Hepes 10 mM, BSA al 0.2% (w/v), 1.7 mm IBMX, (pH 7.4)] a los pozos. Para generar una respuesta a la dosis de hasta 30µM, primeramente se diluyó concentraciones de 10mM en DMSO (v/v) al 100% en DMSO (v/v) al 50% seguido por una dilución adicional en el buffer de ensayo. Luego se agregó 4µl de compuesto 2.5 x (respuesta a la dosis como dilución serial logarítmica de 9 puntos desde 30µM como concentración máxima) a cada pozo logrando una concentración final de ensayoDMSO de 0.8% (v/v). Se agregó 0.1µM forskolina como control positivo. Después de la incubación de 30 min (línea celular RGHS- R1a) o 60 minutos (línea celular HGHS- R1a) a 37 °C/CO_2 al 5%, 5µl de AMPc- D2 y 5uL de anticuerpo anti-AMPc - criptato, (ambos realizados en buffer de lisis), se añadieron a la placa seguido por 1h de incubación a temperatura ambiente. Durante este tiempo, AMPc producida por las células competía con AMPc- d2 para la molécula anticuerpo- anti-AMPc -criptato. Luego, luego la placa se leyó en el instrumento Pherastar (BMG, Alemania) a dos longitudes de onda de emisión diferentes (620 y 650 nm). Los niveles crecientes de AMPc endógena producida por las

células podrían ser seguidos por una disminución de la señal fluorescente FRET y viceversa. Los valores representados por un cambio en proporciones arbitrarias de fluorescencia (665/620) se convirtieron en concentraciones de AMPc utilizando una curva estándar, los reactivos para los cuales fueron suministrados con el kit. Los valores EC_{50} de los agonistas se calcularon utilizando la función logística no lineal del software Prism 5 (GraphPad, EE.UU.). Emax se expresaron como valores relativos de la respuesta de ghrelina, que se definió como 100%.

Ensayo de Cálcio

Las células se diluyeron hasta alcanzar $1x10^6$ células/ ml, sembradas en placas CellBind de fondo claro negras de 384 pozos a 25.000 células/pozo (25 ul) y se incubaron durante la noche a 37 °C/CO_2 al 5%. Se esperó que las células fueran 85- 90% confluentes en el día del ensayo (observadas bajo el microscopio) para asegurar un ensayo de alta calidad. El medio fue retirado manualmente y se agregó a cada pozo 40µl de solución de carga conteniendo probenecid y Fluo 4- ningún tinte de lavado (un indicador de calcio, Invitrogen F36206). Después de 30 minutos a 37 °C seguido por otros 30 minutos a temperatura ambiente, los compuestos se agregaron a los pozos. Para generar una respuesta a dosis hasta 30 uM, concentraciones de compuesto 10 mM en DMSO al 100% primero fueron diluidas en DMSO al 50% (v/v). Luego, se efectuaron diluciones seriadas dirigidas a obtener dosis-respuestas enteramente logarítmicas (8 puntos) en buffer de ensayo [1xHBSS, HEPES 20 mM, BSA al 0.1% (w/v)] para proporcionar DMSO al 2.5% (v/v) y concentraciones de compuestos finales 5X. La concentración final de DMSO de ensayo fue 0.5% (v/v). Después de cargar las células con solución conteniendo Fluo- 4, las placas se leyeron en un instrumento CellLux (Perkin Elmer). Se utilizó un protocolo creado para agregar 10 ul de compuesto 5X y para leer la placa durante 60 segundos después de añadir el compuesto en segundo 17. La excitación de fluorescencia se realizó a 494nm y la emisión a 516nm. Los valores EC_{50} de los agonistas se calcularon mediante el ajuste de la estimulación por ciento sobre el fondo [(Max- Min)/min] utilizando la función logística no lineal del software Prism 5 (GraphPad, EE.UU.). Emax se expresaron como valores relativos del Emax inducido por MK- 0677 (definido como 100%), ya que este compuesto muestra el mismo Emax que la ghrelina.

La siguiente Tabla 4 muestra los valores de EC_{50} de algunos de los compuestos divulgados en este documento como se determinó en los anteriores ensayos.

Tabla 4

Ej.	**Ensayo HGHS-R1a Ca EC50/µM**	**Ensayo hGHS-R1a Ca Emax %**	**Ensayo HGHS-R1a AMPc CE50/µM**	**Ensayo HGHS-R1a AMPc Emax/%**
1,0 (i)	0,0023	97	1,34	130
1,0 (ii)	0,00016	100	0,043	141
1.2	0,0001	89	0,055	197
1.4	0,0002	100	0,051	127
1.5	0,0001	96	0,020	195
1.8	0,0003	102	0,162	149
1,11	0,0003	102	0,023	289
1,15	0,0016	112	0,128	331
1,16	0,0005	101	0,039	210
1,17	0,001	107	0,082	124
1,20	0,0016	99	2,28	169
1,21	0,0021	105	1,93	122
1,25	0,0003	103	0,043	223
1,28	0,00065	106,5	0,141	194
1,29	0,00035	102	0,049	243
1,32	0,0003	103	0,011	176
1,34	0,0005	107	0,184	168
1,40	0,0007	86	0,034	164
1,47	0,0017	104	0,385	145
1,49	0,0006	93	0,154	88
1,51	0,0002	98	0,067	141
1,53	0,00011	89	0,036	212
1,55	0,00013	94	0,072	191

1,57	0,00022	84	0,043	173
1,60	0,0003	98	0,047	171
1,61	0,0029	73	0,517	189
1,71	0,0054	108	1,139	111
1,72	0,005	110	2,5575	147
1,73	3,32	79	30	1
1,74	0,0054	103	5.9	123
1,75	0,0036	87	0,302	176
2,0 (ii)	0,0011	99	0,456	193
6,0 (ii)	0,0005	103	0,109	268
7.0	0,00017	83	0,138	153
8.0	0,0046	101	2,384	129
9,0 (iv)	0,0004	96	0,086	127

Contractilidad del Fundus de Rata Aislado

Ratas Sprague Dawley (180- 250g) fueron sacrificadas por dislocación cervical y el fundus fue removido. Cada fundus se colocó en una placa de disección empapada con buffer Henseleit Krebs (KH) y se cortó a lo largo de la curvatura larga para formar una lámina plana que fue asegurada en cada esquina. Cuatro tiras longitudinales adyacentes (10 x 3 mm) se cortaron y la mucosa se retiró mediante disección cortante. Cada tira de músculo se montó en un baño de órganos de 10 ml conteniendo KH oxigenado a 37 °C. Cada tira se conectó a un transductor de fuerza isométrica, calibrado inicialmente utilizando un peso de 5g. La señal (tensión g) se amplificó y las respuestas se registraron mediante un sistema de captura de datos Powerlab conectado a un computador ejecutando el software LabChart (versión 5,0). Los tejidos se colocaron bajo tensión 1g durante un período de equilibrio de 30 minutos o hasta que la tensión de referencia se había estabilizado. Luego se administró Carbacol (CCh, 100 nM) para establecer la máxima respuesta contráctil de cada preparación. Los tejidos se lavaron completamente y se dejaron durante 30 minutos para volver a equilibrar. A continuación, las tiras musculares se sometieron a estimulación de campo eléctrico (EFS). Trenes depulsos de EFS máximos de 12V, 5 Hz, ancho de pulso 0.1 msec, durante 2 segundos cada 60 segundos se aplicaron hasta registrar contracciones fásicas electricamente estimuladas. Luego el voltaje se

redujo en aumentos de 1V hasta que se observó una respuesta EFS submáxima consistente (CE_{50-75}). La ghrelina (100 nM) y se administró y se dejó hasta obtener una respuesta máxima. Luego los tejidos se lavaron completamente y se dejaron durante 30 minutos. Una vez reestablecida la contracción inducida por EFS, se administraron adiciones acumulativas (10 nM-10μM) de cada compuesto de ensayo. Las respuestas individuales se calcularon mediante la determinación del pico de la contracción inducida por EFS menos la línea de base. El aumento máximo en la respuesta EFS en presencia de ghrelina se calculó entonces (definido como 100%) y los efectos inducidos por compuestos se expresaron con relación a la respuesta de la ghrelina. El valor CE50 medio para los compuestos se generó a partir de datos obtenidos en las preparaciones de estómago de al menos 3 animales diferentes.

La siguiente Tabla 5 muestra los valores de EC_{50} de algunos de los compuestos descritos en este documento como se determinó en la contractilidad del fundus de rata aislado.

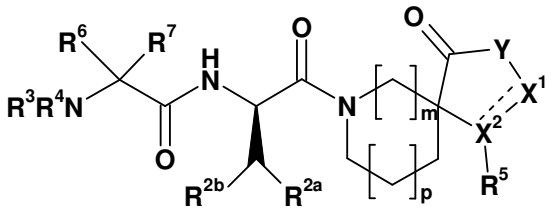
Tabla 5

Ej.	**EC50/nM**	**Emax /%**
1,0 (i)	1700	104
1,0 (ii)	13	66
1.2	7.5	100
1.5	35	80
1.6	373	70
1,11	24	99
1,15	36	123
1,16	13	124
1,17	137	113
1,18	148	117
1,19	23	124
1,20	393	39
1,21	84	81
1,29	48	100

1,32	19	109
1,33	84	131
1,34	68	115
1,40	59	117
2,0 (ii)	17	63
2,0 (iii)	70	70
3,0 (ii)	15	85

Las siguientes son realizaciones adicionales de las invención.

Realización 1: un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

---- es un enlace sencillo o un enlace doble;

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH); ó

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es N; ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH); ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es N; ó

X^1 es N y X^2 es C; en donde el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace doble si X^1 es N y X^2 es C;

n es 0 ó 1;

R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C_{1-6}alquilo;

m es 1 y p es 0; ó

m es 1 y p es 1; ó

m es 2 y p es 1;

Y es NR^1 ó O;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4}alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4} haloalquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, - C_{1-4}alquil- heteroarilo de 5- 6 miembros, hidroxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo;

en donde el heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo; ó R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de oxigeno, nitrógeno y azufre;

R^{2a} se selecciona a partir de

(i) –A- fenilo;

(ii) –A- heteroarilo de 5- 6 miembros;

(iii) –A- heterociclilo de 4- 6 miembros;

(iv) –A- C_{5-6}cicloalquilo;

(v) –D- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros;

en donde el fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, C_{5-6}cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

A se selecciona a partir de un enlace, –$(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- O-, - O- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- S-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- S(O)-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- $S(O)_2$-, - S- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - S(O)- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $S(O)_2$- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - NR^{A3}- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- NR^{A3}- y - (CR^{A1})=(CR^{A1})- ;

D es un enlace, –O- ó –$(CR^{D1}R^{D2})$- ;

R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{D1} y R^{D2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{2b} es hidrógeno ó C_{1-4}alquilo;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo; ó R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de

4- 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de oxigeno, nitrógeno y azufre; tal anillo heterocíclico de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}hidroxialquilo y C_{1-6}haloalquilo;

R^5 se selecciona a partir de fenilo, un heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros; tal fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 2: Un compuesto según la Realización 1, en donde Y es NR^1.

Realización 3: Un compuesto según la Realización 1 ó 2, en donde Y es NR^1 y R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, - C_{1-4}alquil$C(O)NR^{1a}R^{1b}$, - C_{1-4}alquil$C(O)OC_{1-4}$alquilo y - C_{1-4}alquil- heteroarilo de 5- 6 miembros, en donde el heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo, por ejemplo R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, - C_{1-4}alquil$C(O)NR^{1a}R^{1b}$ y - C_{1-4}alquil- heteroarilo de 5- 6 miembros, en donde el heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquil.

Realización 4: Un compuesto según la Realización 3 en donde R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, isopropilo, etilo, 2,2- dimetil- propilo, isobutilo, 2,2,2- trifluoroetilo, metilisoxazolilmetilo, oxazolilmetilo, - $(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$, - $(CH_2)C(O)O(CH_2)(CH_3)$ y - $(CH_2)C(O)O(CH_3)$, por ejemplo R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, isopropilo, etilo, 2,2- dimetil- propilo, isobutilo, 2,2,2- trifluoroetilo, metilisoxazolilmetilo, oxazolilmetilo, y - $(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$, tal como hidrógeno ó metilo.

Realización 5: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 4, en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ ó N, por ejemplo X^1 es$(CR^{x1}H)_n$.

Realización 6: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y n es 0 ó 1, por ejemplo n es 1.

Realización 7: Un compuesto según la Realización 6, en donde R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C_{1-6}alquilo.

Realización 8: Un compuesto según la Realización 7, en donde R^{x1} es hidrógeno.

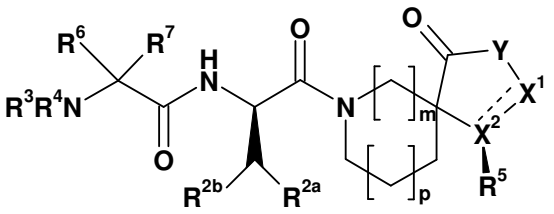
Realización 9: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, en donde R^5 se selecciona a partir de fenilo y un heteroarilo de 5- 6 miembros, tal fenilo ó heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo.

Realización 10: Un compuesto según la Realización 9, en donde R^5 se selecciona a partir de fenilo y piridinilo, tal fenilo ó piridinilo es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo.

Realización 11: Un compuesto según la Realización 10, en donde R^5 se selecciona a partir de fenilo y piridinilo, tal fenilo ó piridinilo es sustituido o no sustituido por 1 a 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes independientemente seleccionados a partir de fluoro, cloro y metilo.

Realización 12: Un compuesto según la Realización 11, en donde R^5 es fenilo, tal fenilo es sustituido o no sustituido por 1 a 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes independientemente seleccionados a partir de fluoro, cloro y metilo, tal como 4- fluoro, 4- cloro, 2- metilo, 4- metilo, 3,4- difluoro, 3,3- difluoro, particularmente R^5 es fenilo ó 4- fluorofenilo ó 4- metilfenilo no sustituidos.

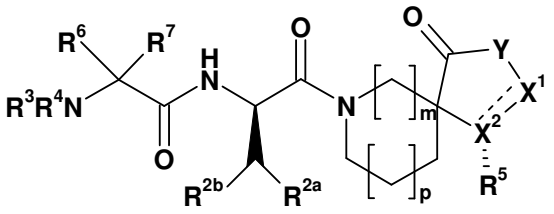
Realización 13: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde el compuesto es de la formula (Ia)



(IA)

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

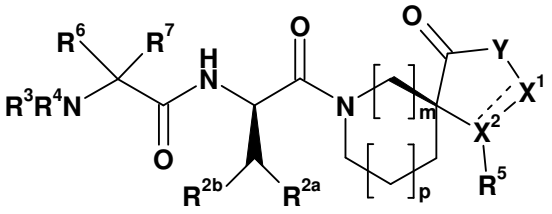
Realización 14: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 to 12, en donde el compuesto es de la fórmula (Ib)



(IB)

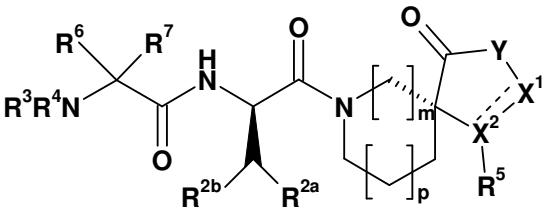
en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

Realización 15: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 to 12, en donde el compuesto es de la fórmula (Ic)



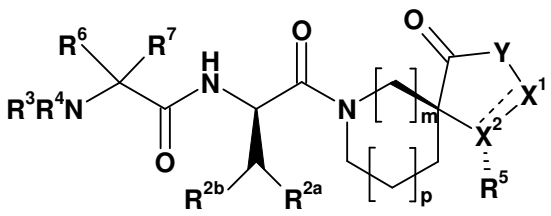
(IC)

Realización 16: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde el compuesto es de la fórmula (Id)



(Id).

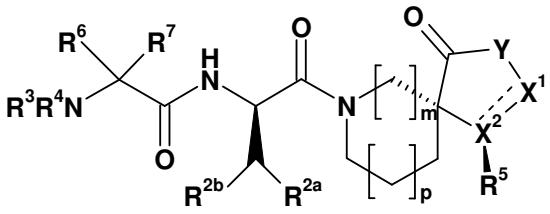
Realización 17: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde el compuesto es de la fórmula (Ie)



(Ie),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

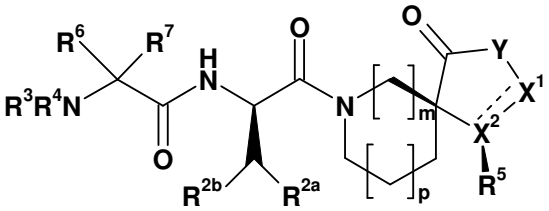
Realización 18: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde el compuesto es de la fórmula (If)



(If),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH). El compuesto de la fórmula (I) es particularmente un compuesto de la fórmula (If).

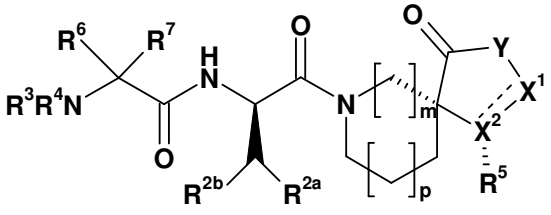
Realización 19: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde el compuesto es de la fórmula (Ig)



(Ig),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

Realización 20: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde el compuesto es de la fórmula (Ih)



(Ih),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

Realización 21: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 20, en donde R^{2a} se selecciona a partir de –A- fenilo, - A- heteroarilo de 5- 6 miembros, - A- heterociclilo de 4- 6 miembros, - A- C_{5-6}cicloalquilo y un –D- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros, tal fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, C_{5-6}cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y halógeno.

Realización 22: Un compuesto según la Realización 21, en donde R^{2a} se selecciona a partir de –A- fenilo, - A- piridilo, - A- tetrahidropiranilo, - A- ciclohexilo, - D- dihidroindenilo y –D- indolilo, tal fenilo, piridilo, tetrahidropiranilo, ciclohexilo, dihidroindenilo y grupos indolilo son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y halógeno.

Realización 23: El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en donde X es –A- fenilo, - A- para- metilfenilo, - A- orto- metilfenilo, - A- meta- metilfenilo, - A- meta- metoxifenilo, - A- para- metoxifenilo, - A- para- clorofenilo, - A- para- fluorofenilo, - A- ortho,para- difluorofenilo, - A- meta,para- difluorofenilo, - A- ciclohexilo, - A- tetrahidro- 2H- piran- 4- ilo, - A- piridin- 2- ilo, - A- piridin- 3- ilo, - D- dihidroindenilo, - D- 1H- indol- 3- ilo ó - D- 1- metil- 1H- indol- 3- ilo.

Realización 24: Un compuesto según la Realización 23, en donde R^{2a} es - A- fenilo.

Realización 25: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, en donde - A- se selecciona a partir de $–(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})$-, - O- $(CR^{A1}R^{A2})$-, - $(CR^{A1}R^{A2})$- O-, - S- $(CR^{A1}R^{A2})$-, y - $(CR^{A1})=(CR^{A1})$-, y R^{A1}, R^{A2} son ambos hidrógeno, particularmente –A- es –O- CH_2.

Realización 26: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 25, en donde –D- es un enlace.

Realización 27: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 26, en donde R^{2b} es hidrógeno ó metilo.

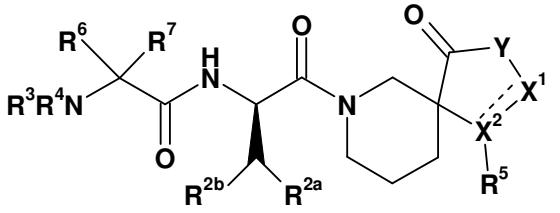
Realización 28: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 27, en donde R^{2b} es hidrógeno.

Realización 29: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 28, en donde R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C_{1-6}alquilo, tal como metilo, particularmente R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

Realización 30: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 29, en donde R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}hidroxialquilo, tal como C_{1-6}alquilo y C_{1-6}hidroxialquilo.

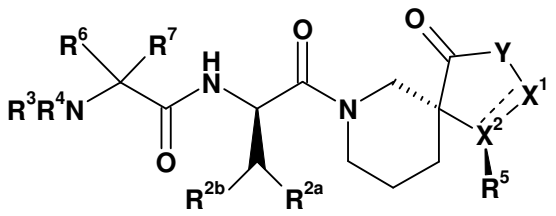
Realización 31: Un compuesto según la Realización 30, en donde R^6 y R^7 son ambos metilo.

Realización 32: Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1 a 31, en donde m es 1 y p es 1, particularmente el compuesto de formula (I) es:



donde X^1, X^2, Y, R^{2a}, R^{2b}, $R^{3,}$ R^4, R^5, R^6, R^7 y ---- son como se definieron según cualquiera de las Realizaciones 1 a 31.

Realización 33: Un compuesto según la Realización 32, en donde el compuesto de fórmula (I) es:



donde X^1, X^2, Y, R^{2a}, R^{2b}, $R^{3,}$ R^4, R^5, R^6, R^7 y ---- son como se definieron según cualquiera de las Realizaciones 1 a 31.

Realización 34: Un compuesto según la Realización 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- oxo- 1- (1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)propan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- clorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- etil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- (2- (dimetilamino)- 2- oxoetil)- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (Benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino) propanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- amino- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- etil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- fenilbutan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3- metoxibenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [2- (2,2- dimethly- propil)- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 2- oxo- etil}- 2- metil- propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (1- (4- fluorofenil)- 2- metil- 3- oxo- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- isobutil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [4- (4- cloro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 2- oxo- etil}- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 2,3,7- triaza- espiro[4.5]dec- 1- en- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 1,3,7- triaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- oxo- 2- (1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- etil]- 2- metil propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- o- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- clorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- (piridin- 3- il)- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (ciclohexilmetoxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 1,3,7- triazaspiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (1H- Indol- 3- il)- 1- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- amino- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 3- hidroxi- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- metoxi- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 2- [4- (4- fluoro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 1- (4- etoxi- benciloxi metil)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- fluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (3,4- difluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (2,4- difluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3- metoxibenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (2,4- difluorobenciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (3,5- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3,4- difluorobenciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- (1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)butan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- ((5- metilisoxazol- 3- il)metil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- (oxazol- 2- ilmetil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (2- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (3- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (2,3- dihidro- 1H- inden- 2- il)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 4- ciclohexil- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (2- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpent- 4- en- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((S)- 3- (benciltio)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 3- (piridin- 2- ilmetoxi)propan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (benciloxi)- 1- oxo- 1- (1- oxo- 4- fenil- 2- (2,2,2- trifluoroetil)- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)propan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilbutanamida;

N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

2- Amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- fenoxibutan- 2- il)propanamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 35: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Realización 36: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto ó salt según cualquiera de las Realizaciones 1 a 34 y uno o más co- agentes terapéuticamente activos.

Realización 37: Una combinación de la Realización 34, en donde dicha combinación es una combinación farmacéutica.

Realización 38: Un método de modular actividad del receptor de ghrelina en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

Realización 39: Un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por el receptor de la ghrelina, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 34.

Realización 40: Unmétodo según la realización 38 o 39, en la que el trastorno o la enfermedad se selecciona entre gastroparesia (por ejemplo de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo postoperatorio, así como el íleo inducido por fármacos, de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado con la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo-obstrucción intestinal crónica, retraso del vaciado gástrico asociado con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn, y emesis, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del primero, segundo o tercer aspecto como se define en la presente.

Realización 41: Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, para utilizar como un medicamento.

Realización 42: Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 34, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el receptor de la ghrelina.

Realización 43: Un compuesto para uso según la realización 42 en el que el tratamiento de una enfermedad o trastorno se selecciona entre gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operatorio así como íleo inducido por fármacos, de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo- obstrucción intestinal crónica, retraso del vaciado gástrico

asociado con condiciones de malnutrición, reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn, y emesis.

Realización 44: El uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 34 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por el receptor de la ghrelina.

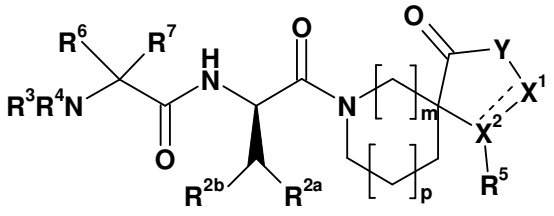
Realización 45: El uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 34, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operativo, así como el íleo de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio o inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo-obstrucción intestinal crónica, vaciado gástrico retardado asociado con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn y vómitos.

Realización 46: Composición farmacéutica para tratar una enfermedad o trastorno mediado por el receptor de ghrelina que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 34 como un ingrediente activo.

Realización 47: Una composición farmacéutica según la realización 46, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operatorio así como íleo inducido por fármacos, de origen isquémico, infeccioso y inflamatorio), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), seudoobstrucción intestinal crónica, retardo en el vaciado gástrico asociado con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn, y vómitos.

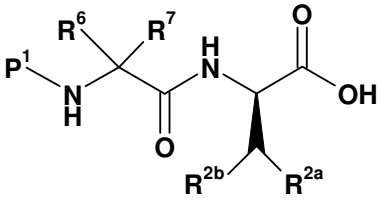
Realización 48: Una composición farmacéutica según la realización 46 o 47, en donde dicho compuesto se selecciona entre los compuestos de la realización 34.

Realización 49: Un proceso de fabricación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo según la definición de la realización 1,



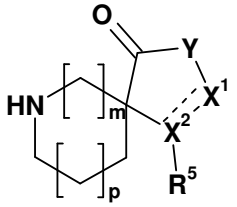
(I)

en donde los compuestos de la fórmula (I) son como se definen en la realización 1,
que comprenden hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en donde R^{2a}, R^{2b}, R^6, R^7 se definen como en la realización 1, y P^1 representa un grupo de protección adecuado, por ejemplo un grupo BOC (terc- butoxi carbonilo),
en un solvente adecuado tal como DMF, en presencia de un reactivo de acoplamiento amidas adecuado, por ejemplo ® T3P, y una base adecuada tal como DIPEA con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde R^5, X^1, X^2, m, p y Y se definen como en la Realización 1, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, seguido por el retiro del grupo protector P^1 para obtener un compuesto de la fórmula (I).

Realización 50: Una forma cristalina I de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato.

Realización 51: La forma cristalina según la Realización 50, caracterizada por un patrón de difracción de rayos- X que comprende 4 valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consta de 8.493 ± 0.2º, 15.574 ± 0.2º, 19.339± 0.2º, 20.842 ± 0.2º a una temperatura de 22ºC aproximadamente.

Realización 52: Una forma cristalina de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato que tiene un espectro de difracción de rayos- X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos- X mostrado en la Fig. 1.

Realización 53: Una forma cristalina de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato que tiene un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Fig. 5.

Realización 54: Una forma cristalina II de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato.

Realización 55: La forma cristalina según la Realización 54, caracterizada por un patrón de difracción de rayos- X que comprende 4 valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consta de 8.383 ± 0.2º, 11.724 ± 0.2º, 17.918 ± 0.2º, 19.237 ± 0.2º a una temperatura de 22ºC aproximadamente.

Realización 56: Una forma cristalina de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L-

sal de malato que tiene un espectro de difracción de rayos- X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos- X mostrado en la Fig. 2.

Realización 57: Una forma cristalina de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato que tiene un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Fig. 6.

Realización 58: Una forma cristalina III de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato.

Realización 59: La forma cristalina según la Realización 58, caracterizada por un patrón de difracción de rayos- X que comprende 4 valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consta de 10.084 ± 0.2º, 16.209 ± 0.2º, 20.166 ± 0.2º, 22.325 ± 0.2º a una temperatura de about 22ºC.

Realización 60: Una forma cristalina de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato que tiene un espectro de difracción de rayos- X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos- X mostrado en la Fig. 3.

Realización 61: Una forma cristalina de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato que tiene un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Fig. 7.

Realización 62: Una forma cristalina IV de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato.

Realización 63: La forma cristalina según la Realización 62, caracterizada por un patrón de difracción de rayos- X que comprende 4 valores 2θ selecciona a partir del grupo que consta de 10.039 ± 0.2º, 16.169 ± 0.2º, 17.333 ± 0.2º, 20.130 ± 0.2º a una temperatura de 22ºC aproximadamente.

Realización 64: Una forma cristalina de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato que tiene un espectro de difracción de rayos- X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos- X mostrado en la Fig. 4.

Realización 65: Una forma cristalina de 2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- ((4S,5R)- 2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida L- sal de malato que tiene un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Fig. 8.

Realización 66: Una forma cristalina I de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida L- sal de malato.

Realización 67: La forma cristalina según la Realización 66, caracterizada por un patrón de difracción de rayos- X que comprende 4 valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consta de 7.269 ± 0.2º, 9.550 ± 0.2º, 17.831 ± 0.2º, 20.723 ± 0.2º a una temperatura de about 22ºC.

Realización 68: Una forma cristalina de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida L- sal de malato que tiene un espectro de difracción de rayos- X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos- X mostrado en la Fig. 11.

Realización 69: Una forma cristalina de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida L- sal

de malato que tiene un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en Fig. 13.

Realización 70: Una forma cristalina II de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida L- sal de malato.

Realización 71: La forma cristalina según la Realización 70, caracterizada por un patrón de difracción de rayos- X que comprende 4 valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consta de 16.054 ± 0.2º, 20.312 ± 0.2º, 23.531 ± 0.2º, 26.532 ± 0.2º a una temperatura de 22ºC aprox.

Realización 72: Una forma cristalina de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida L- sal de malato que tiene un espectro de difracción de rayos- X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos- X mostrado en la Fig. 12.

Realización 73: Una forma cristalina de 2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida L- sal de malato que tiene un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Fig. 14.

Realización 74: Una forma cristalina I de 2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [(4S,5R)- 4- fluoro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4,5]dec- 7- il]- 2- oxoetil}2- metilpropionamida L- sal de malato.

Realización 75: La forma cristalina según la Realización 74, caracterizada por un patrón de difracción de rayos- X que comprende 4 valores 2θ seleccionados a partir del grupo que consta de 8.767 ± 0.2º, 12.998 ± 0.2º, 17.354 ± 0.2º, 19.847 ± 0.2º a una temperatura de about 22ºC.

Realización 76: Una forma cristalina de 2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [(4S,5R)- 4- fluoro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4,5]dec- 7- il]- 2- oxoetil}2- metilpropionamida L- sal de malato que tiene un espectro de difracción de rayos- X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos- X mostrado en la Fig. 8.

Realización 77: Una forma cristalina de 2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [(4S,5R)- 4- fluoro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4,5]dec- 7- il]- 2- oxoetil}2- metilpropionamida L- sal de malato que tiene un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Fig. 9.

Realización 78: Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las Realizaciones 50 a 53 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Realización 79: Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 54 a 57 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Realización 80: Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 58 a 61 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Realización 81: Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 62 a 65 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

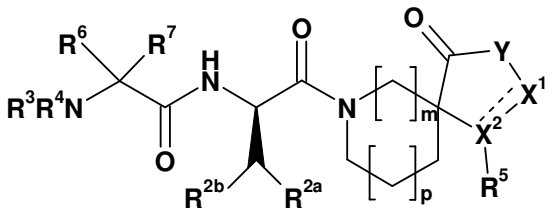
Realización 82: Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 66 a 69 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Realización 83: Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 70 a 73 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Realización 84: Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 74 a 77 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde

---- es un enlace sencillo o un enlace doble;

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH); ó

X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es N; ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH); ó

X^1 es NR^{x1} y X^2 es N; ó

X^1 es N y X^2 es C; en donde el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace doble si X^1 es N y X^2 es C;

n es 0 ó 1;

R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C_{1-6}alquilo;

m es 1 y p es 0; ó

m es 1 y p es 1; ó

m es 2 y p es 1;

Y es NR^1 ó O;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4}alquilo, - C_{1-4}alquilC(O)OC_{1-4} haloalquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, - C_{1-4}alquil- heteroarilo de 5- 6 miembros, hidroxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo;

en donde el heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo; ó R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de oxigeno, nitrógeno y azufre;

R^{2a} se selecciona a partir de

(i) –A- fenilo;

(ii) –A- heteroarilo de 5- 6 miembros;

(iii) –A- heterociclilo de 4- 6 miembros;

(iv) –A- C_{5-6}cicloalquilo;

(v) –D- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros;

en donde el fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, C_{5-6}cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

A se selecciona a partir de un enlace, $–(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-O-$, $-O-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-S-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-S(O)-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-S(O)_2-$, $-S-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-S(O)-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-S(O)_2-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-NR^{A3}-(CR^{A1}R^{A2})-$, $-(CR^{A1}R^{A2})-NR^{A3}-$ y $-(CR^{A1})=(CR^{A1})-$;

D es un enlace, –O- ó $–(CR^{D1}R^{D2})-$;

R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{D1} y R^{D2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y halógeno;

R^{2b} es hidrógeno ó C_{1-4}alquilo;

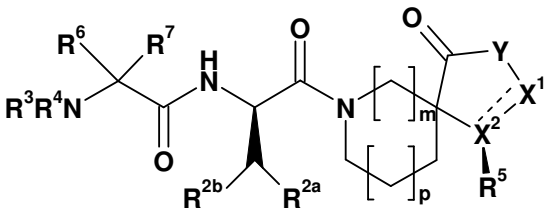
R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo; ó R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al cual se fijan forman un anillo heterocíclico de 4- 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de oxigeno, nitrógeno y azufre; tal anillo heterocíclico de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}hidroxialquilo y C_{1-6}haloalquilo;

R^5 se selecciona a partir de fenilo, un heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros; tal fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, C_{3-6}cicloalquilo y heterociclilo de 4- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{1-6}haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

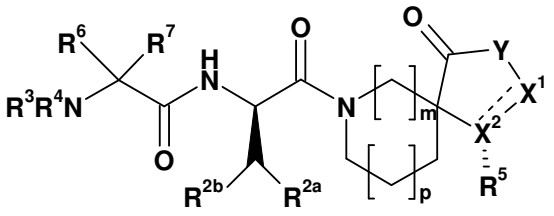
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Ia)



(IA)

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

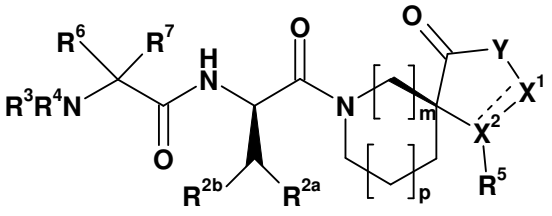
3. El compuesto según reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Ib)



(IB)

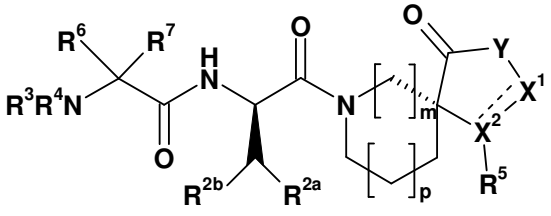
en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Ic)



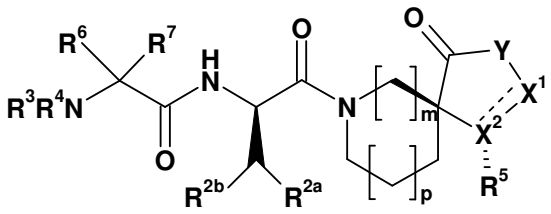
(IC)

5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Id)



(Id).

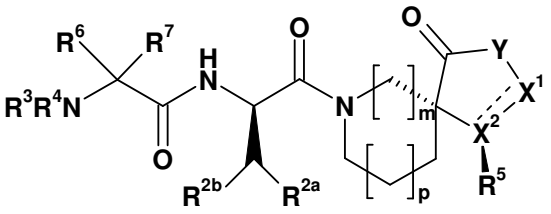
6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Ie)



(Ie),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

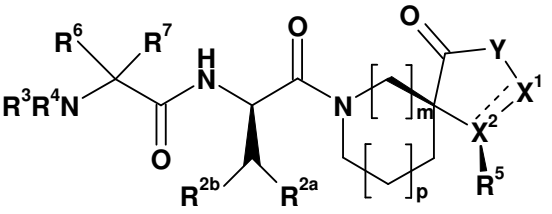
7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (If)



(If),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

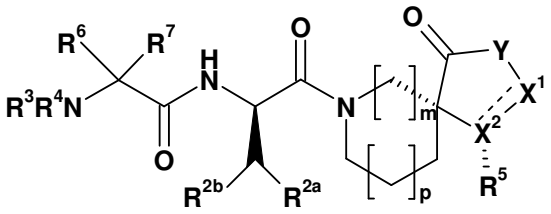
8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Ig)



(Ig),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

9. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Ih)



(Ih),

en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ó X^1 es NR^{x1} y X^2 es (CH).

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde Y es NR^1.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Y es NR^1 y R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6} haloalquilo, - C_{1-4}alquilC(O)$NR^{1a}R^{1b}$, - C_{1-4} alquilC(O)OC_{1-4}alquilo,y - C_{1-4}alquil- heteroarilo de 5- 6 miembros, en donde el heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y n es 1.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^5 se selecciona a partir de fenilo y un heteroarilo de 5- 6 miembros, tal fenilo ó heteroarilo de 5- 6 miembros es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C_{1-6}alquilo.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^{2a} se selecciona a partir de –A- fenilo, - A- heteroarilo de 5- 6 miembros, - A- heterociclilo de 4- 6 miembros, - A- C_{5-6} cicloalquilo y un –D- sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros, tal fenilo, heteroarilo de 5- 6 miembros, heterociclilo de 4- 6 miembros, - A- C_{5-6} cicloalquilo y sistema de anillo bicíclico condensado de 8- 10 miembros son sustituidos o no sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxilo y halógeno.

16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 to 15, en donde R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 to 16, en donde R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}hidroxialquilo.

18. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec-7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- oxo- 1- (1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7-il)propan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- clorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- etil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- (2- (dimetilamino)- 2- oxoetil)- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (Benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino) propanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- amino- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- etil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- fenilbutan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3- metoxibenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- isopropil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 3- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [2- (2,2- dimethly- propil)- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 2- oxo- etil}- 2- metil- propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (1- (4- fluorofenil)- 2- metil- 3- oxo- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- isobutil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- {(R)- 1- benciloximetil- 2- [4- (4- cloro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 2- oxo- etil}- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 2,3,7- triaza- espiro[4.5]dec- 1- en- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 1,3,7- triaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- oxo- 2- (1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- etil]- 2- metil propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- o- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- clorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- (piridin- 3- il)- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (ciclohexilmetoxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (3- metil- 4- oxo- 1- fenil- 1,3,7- triazaspiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 3- fenil- 2,6- diazaespiro[3.5]nonan- 6- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (1H- Indol- 3- il)- 1- (2- isopropil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- amino- 2- metilpropanamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- benciloximetil- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 3- hidroxi- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- metoxi- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 2- [4- (4- fluoro- fenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diaza- espiro[4.5]dec- 7- il]- 1- (4- etoxi- benciloxi metil)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (4- fluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (3,4- difluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- Amino- N- [(R)- 1- (2,4- difluoro- benciloximetil)- 2- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diaza-espiro[4.5]dec- 7- il)- 2- oxo- etil]- 2- metil- propionamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3- metoxibenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (2,4- difluorobenciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (3,5- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (3,4- difluorobenciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (3,4- difluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- (1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il)butan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- ((5- metilisoxazol- 3- il)metil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- (oxazol- 2- ilmetil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (2- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (3- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (2,3- dihidro- 1H- inden- 2- il)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpentan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((2R)- 4- ciclohexil- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((2R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (2- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)propanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 5- fenilpent- 4- en- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((S)- 3- (benciltio)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

N- ((2R)- 3- (4- fluorobenciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;

2- amino- N- ((2R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- p- tolil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxobutan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 3- (piridin- 2- ilmetoxi)propan- 2- il)propanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (benciloxi)- 1- oxo- 1- (1- oxo- 4- fenil- 2- (2,2,2- trifluoroetil)- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)propan- 2- il)- 2- metilpropanamida;

2- amino- N- ((R)- 3- (benciloxi)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metilbutanamida;

N- ((2R)- 1- (4- (4- fluorofenil)- 2- metil- 1- oxo- 2,7- diazaespiro[4.5]decan- 7- il)- 3- (4- metilbenciloxi)- 1- oxopropan- 2- il)- 2- metil- 2- (metilamino)propanamida;
2- Amino- 2- metil- N- ((R)- 1- (2- metil- 1- oxo- 4- fenil- 2,7- diazaespiro [4.5]decan- 7- il)- 1- oxo- 4- fenoxibutan- 2- il)propanamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

21. Un método de tratar un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por el receptor de la ghrelina, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para utilizar como un medicamento.

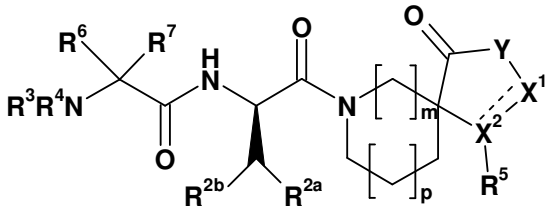
23. Un compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por el receptor de la ghrelina.

24. Un compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seleccionado a partir de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operatorio así como íleo de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio o inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como aquel asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), pseudo- obstrucción intestinal crónica, retraso del vaciado gástrico asociado con condiciones de malnutrición, reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn y emesis.

25. El uso de un compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seleccionado a partir de gastroparesia (por ejemplo, de origen diabético, idiopático o quirúrgico), íleo (incluyendo íleo post- operativo, así como el íleo de origen isquémico, infeccioso e inflamatorio o inducido por fármacos), dispepsia funcional, síndrome del intestino corto, estreñimiento tal como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), seudo- obstrucción intestinal crónica, retraso del vaciado gástrico asociado con las condiciones de malnutrición, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas y enfermedad de Crohn y emesis.

Resumen

La invención se refiere a derivados de la fórmula (I),



(I)

donde los sustituyentes son como se define en la especificación; a procedimientos para la preparación de tales derivados, composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados, tales derivados como un medicamento, tales derivados para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por el receptor de la ghrelina.

Figuras

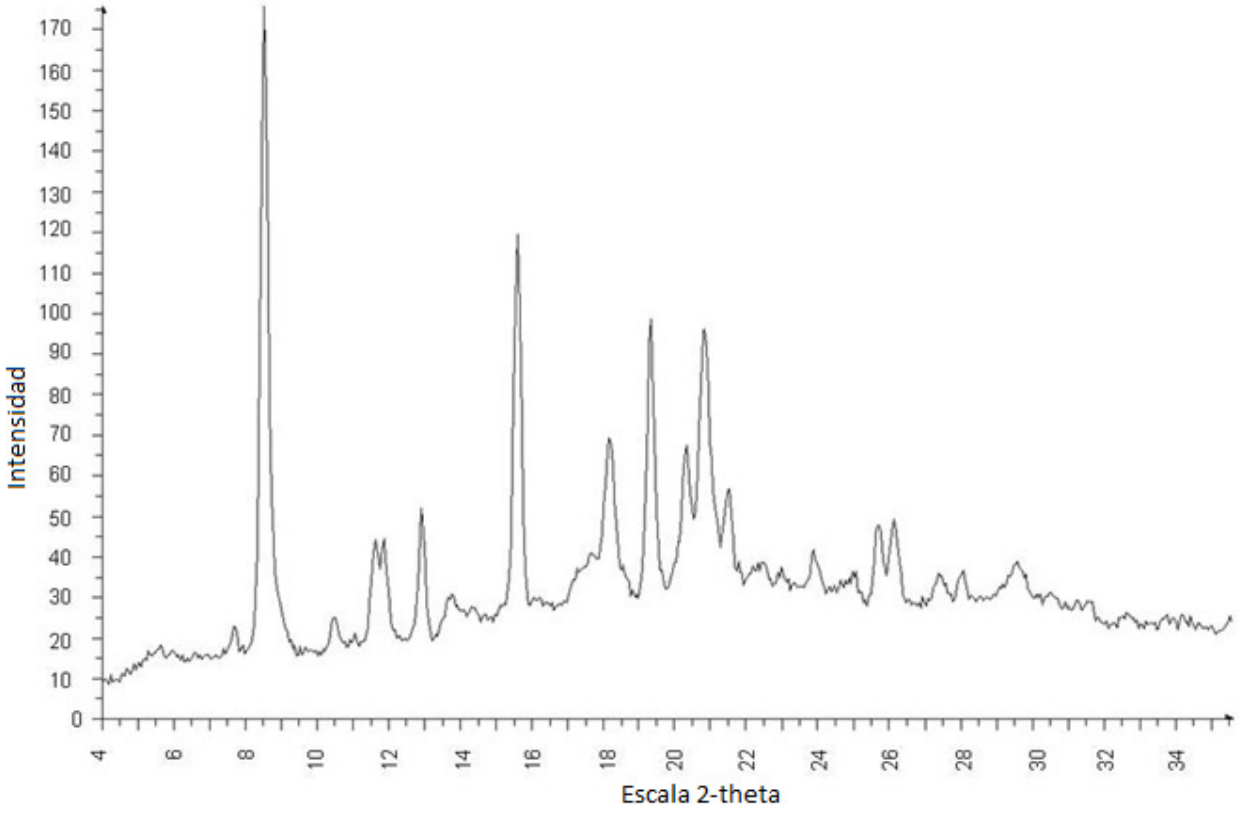


Figura 1

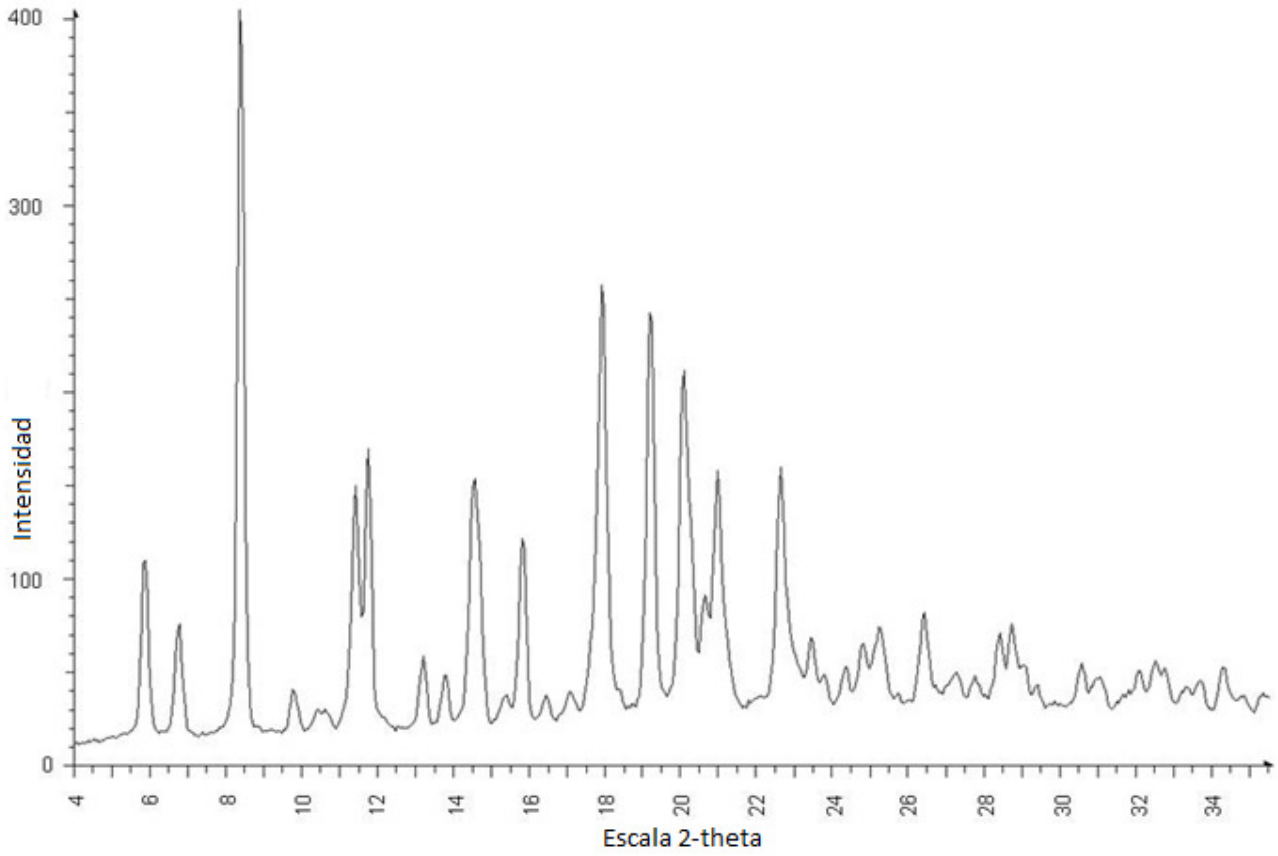

400
300
100
0
Intensidad
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
Escala 2-theta

Figura 2

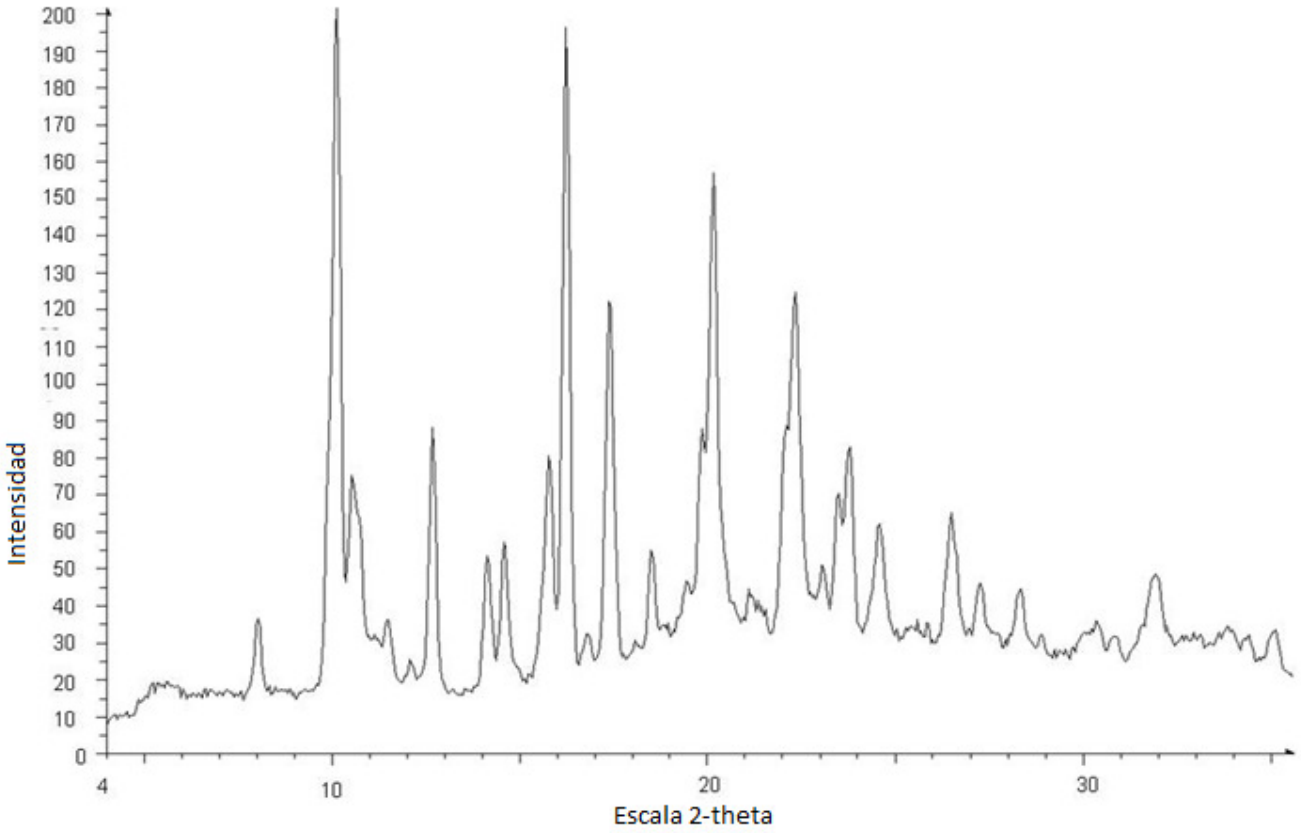

Intensidad
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4
10
20
30
Escala 2-theta

Figura 3

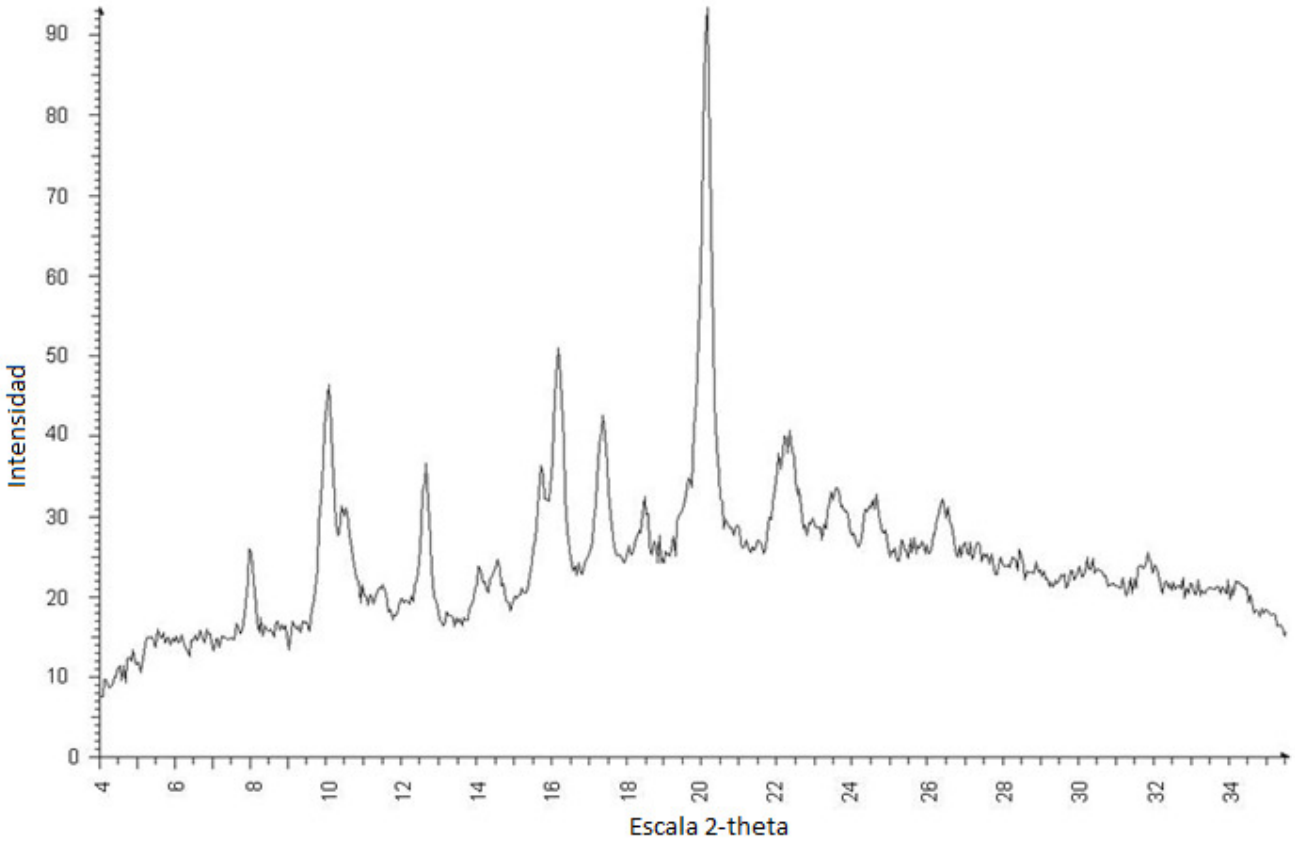

Intensidad
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
Escala 2-theta

Figura 4

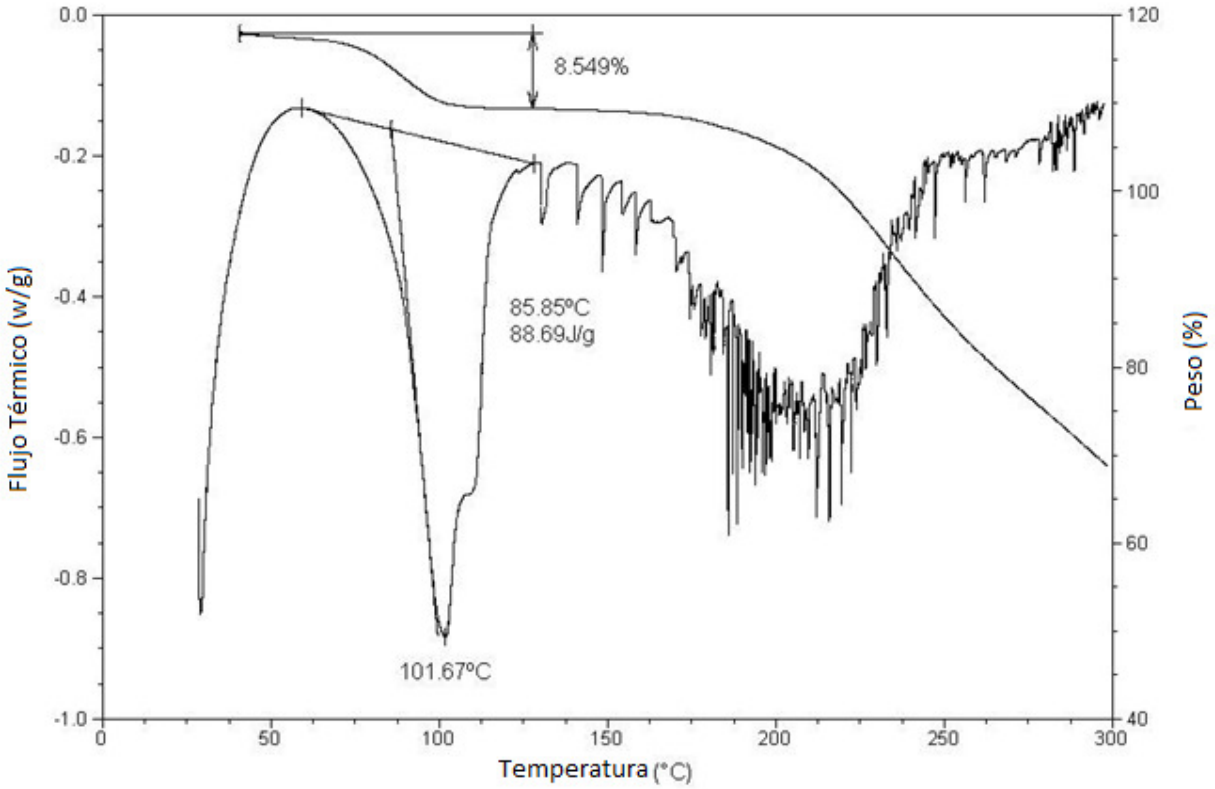

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
Flujo Térmico (w/g)
120
100
80
60
40
Peso (%)
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura (°C)
8.549%
85.85ºC
88.69J/g
101.67ºC

Figura 5

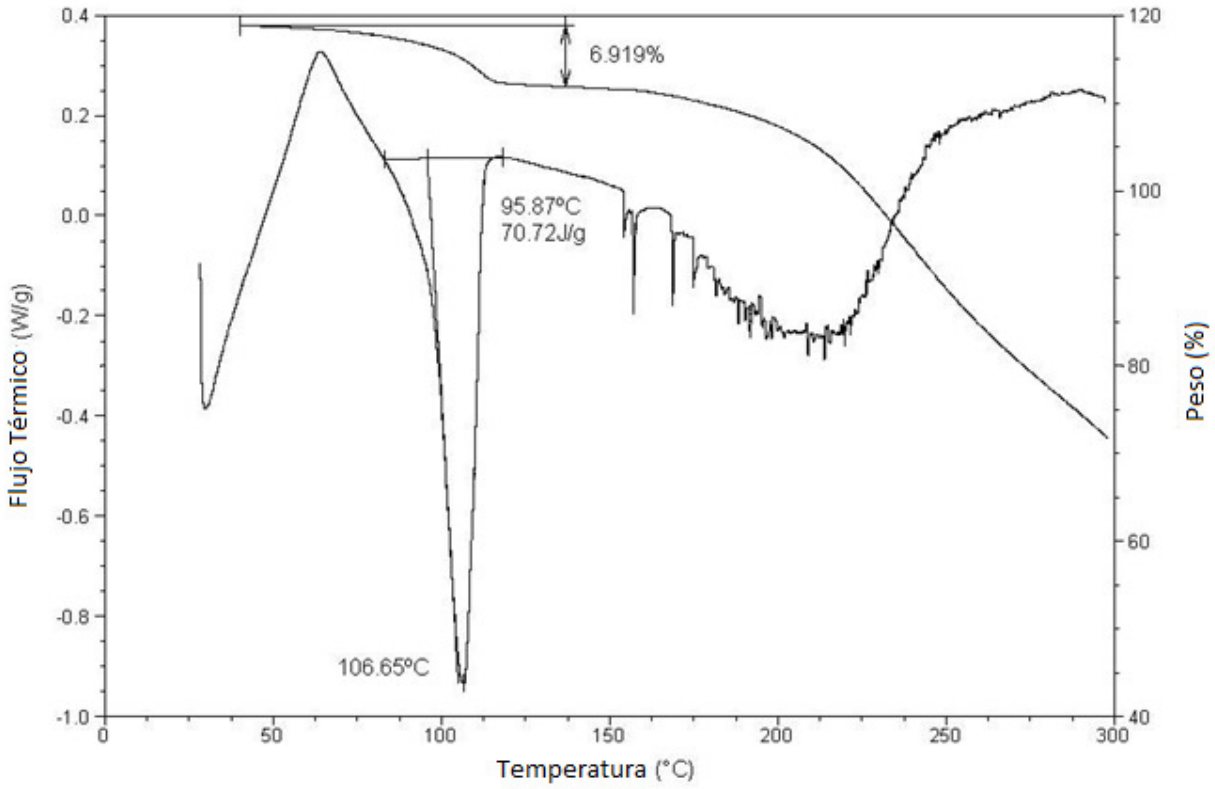

6.919%
95.87°C
70.72J/g
106.65°C
Flujo Térmico (W/g)
Peso (%)
Temperatura (°C)
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300

Figura 6

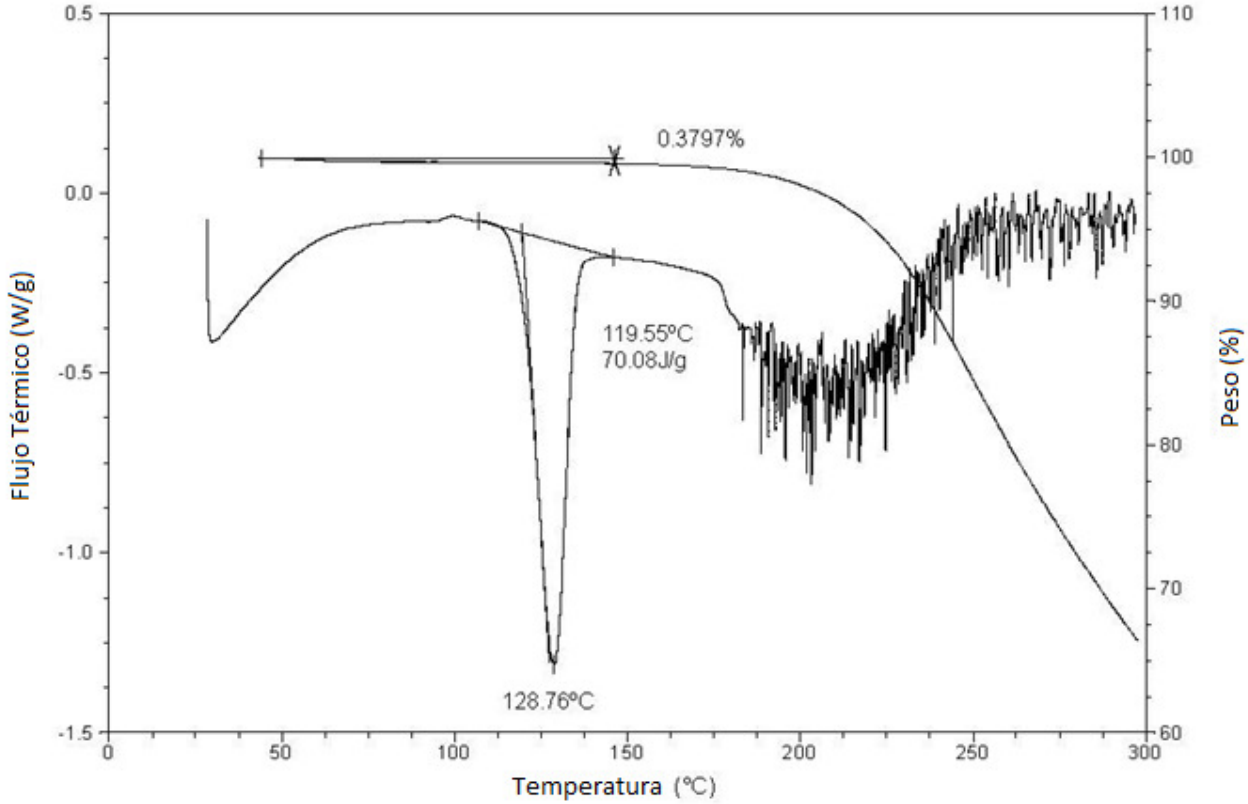

0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
Flujo Térmico (W/g)
110
100
90
80
70
60
Peso (%)
0.3797%
119.55ºC
70.08J/g
128.76ºC
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura (ºC)

Figura 1

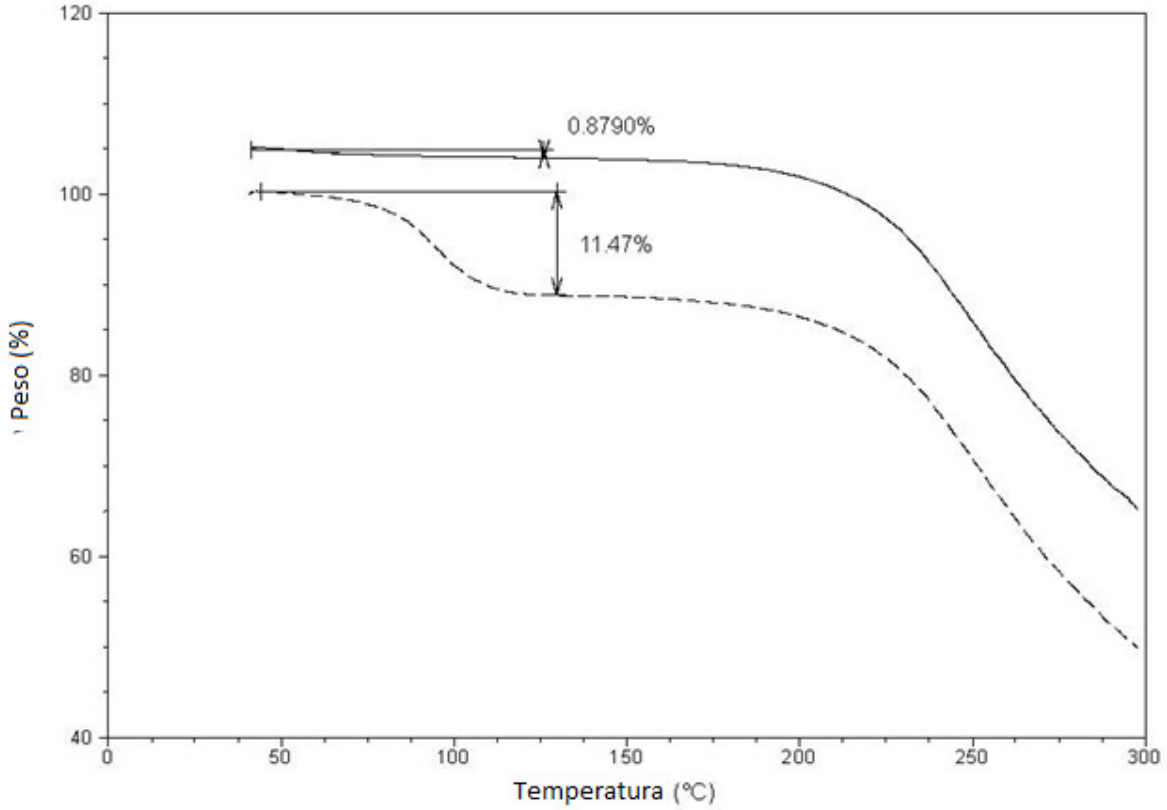

120
100
80
60
40
Peso (%)
0.8790%
11.47%
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura (°C)

Figura 8

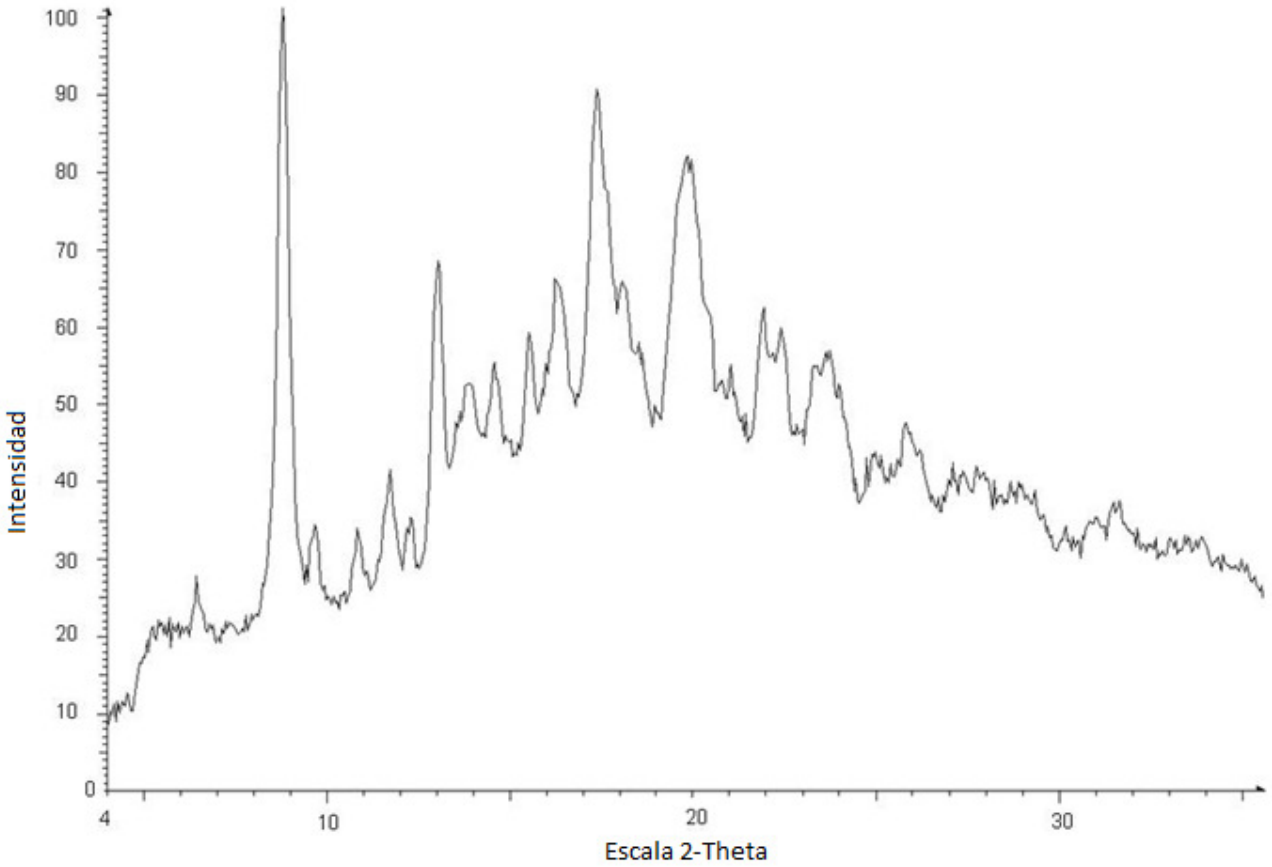

Intensidad
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4
10
20
30
Escala 2-Theta

Figura 9

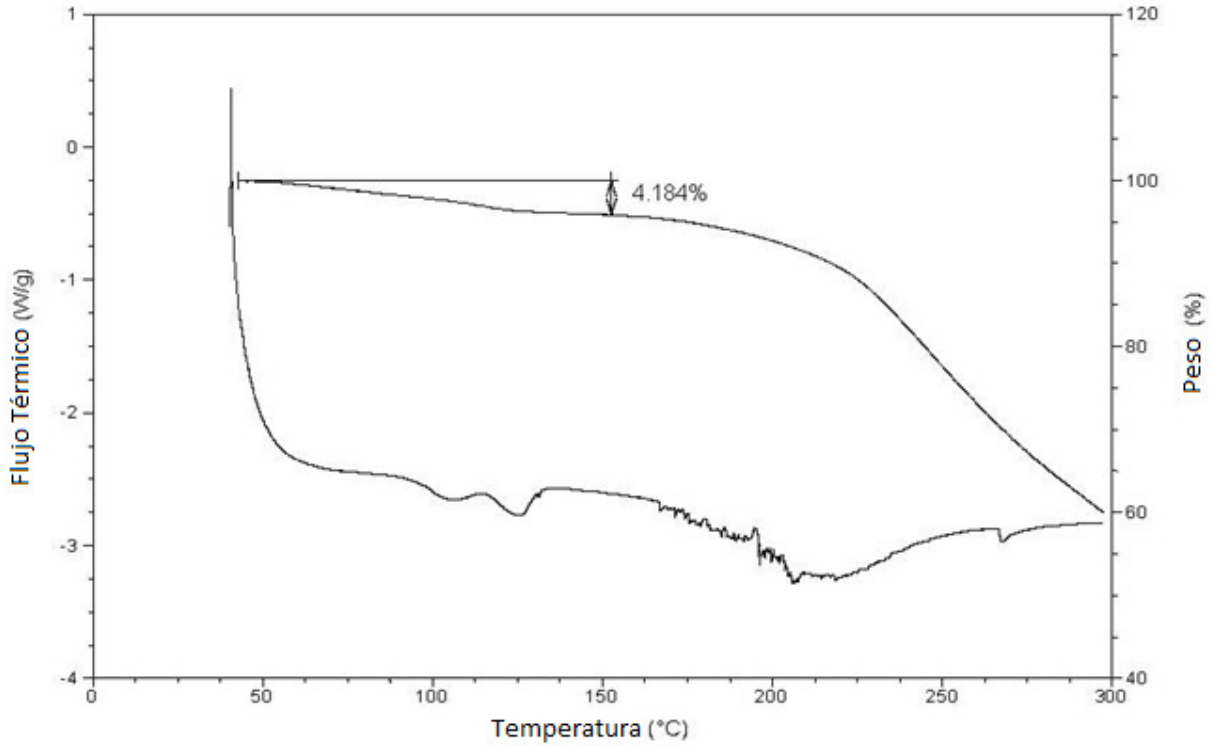

4.184%
Flujo Térmico (W/g)
Peso (%)
Temperatura (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300

Figura 10

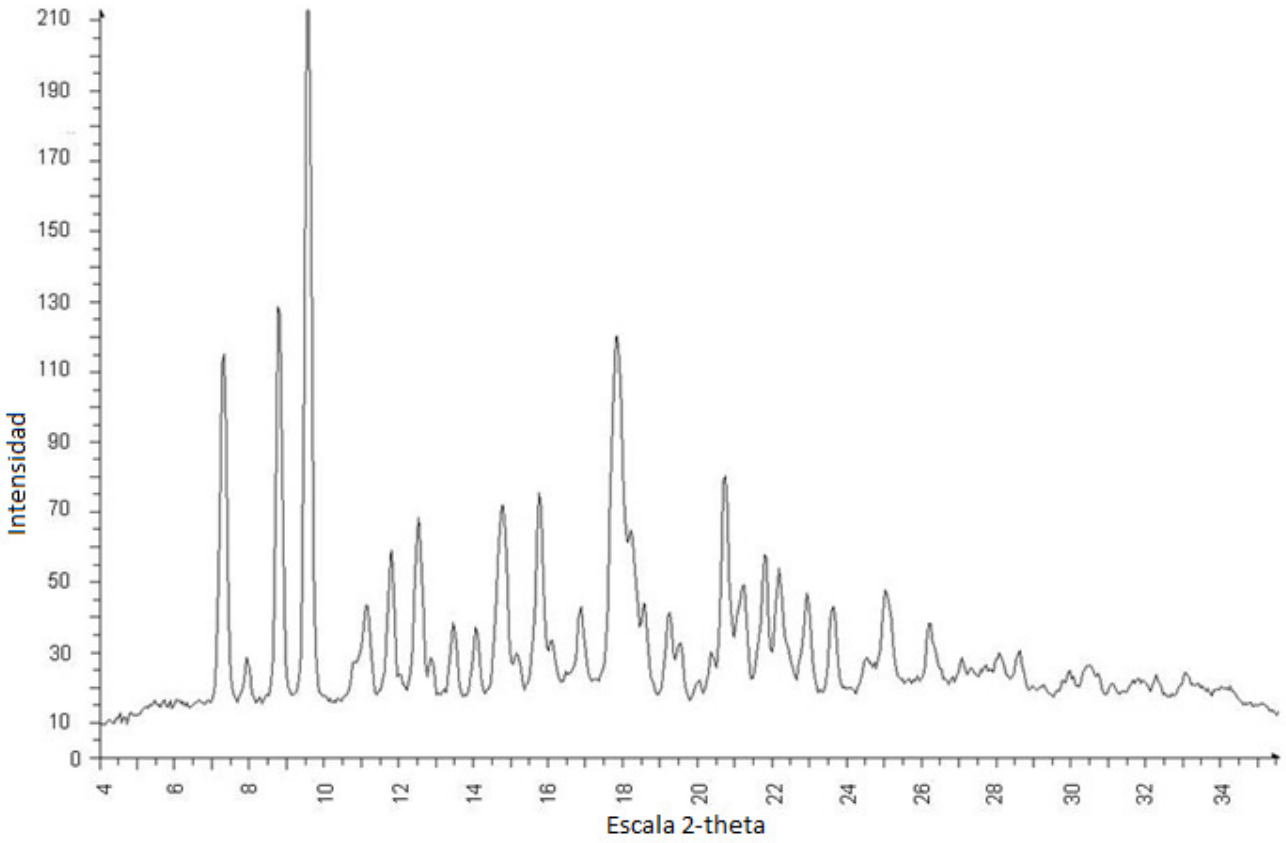

Intensidad
210
190
170
150
130
110
90
70
50
30
10
0
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
Escala 2-theta

Figura 11

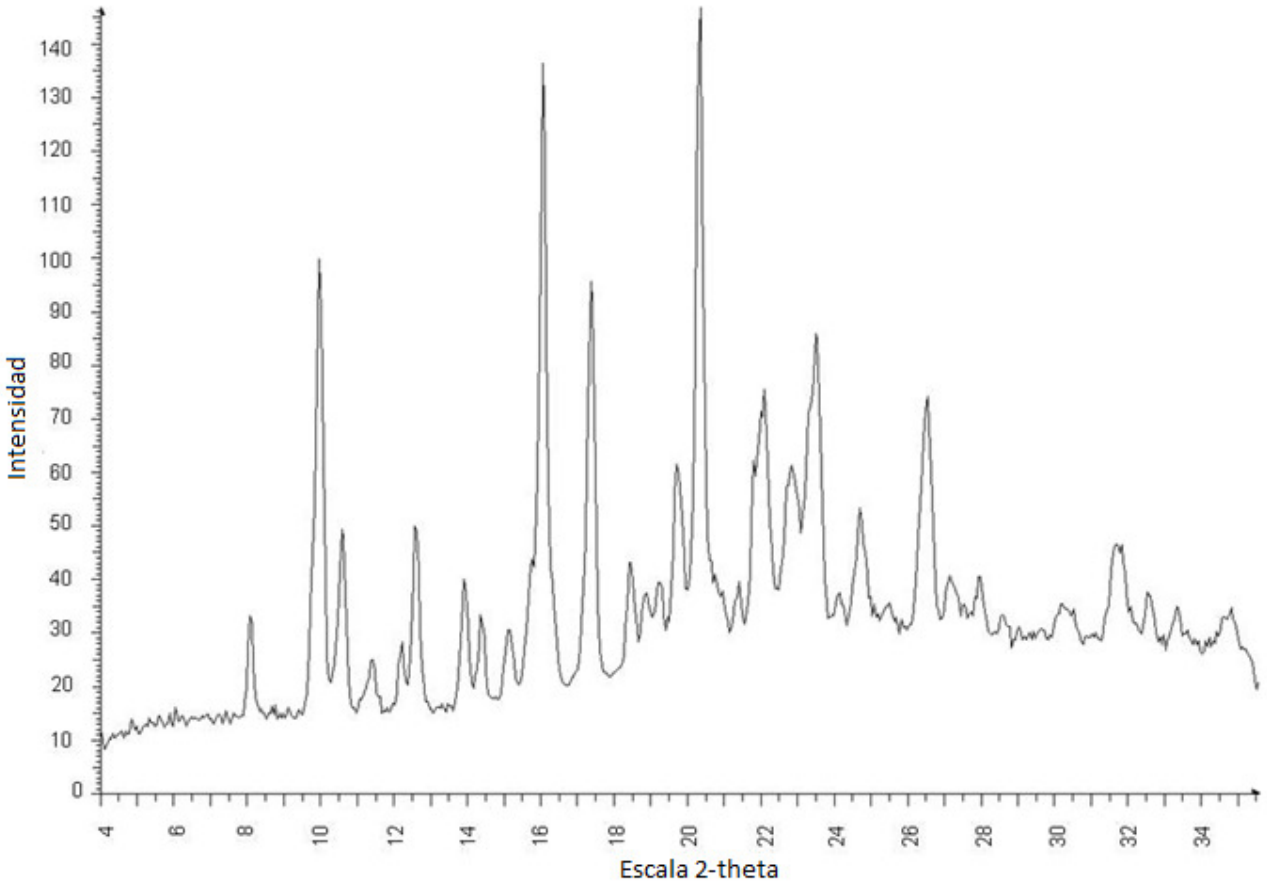
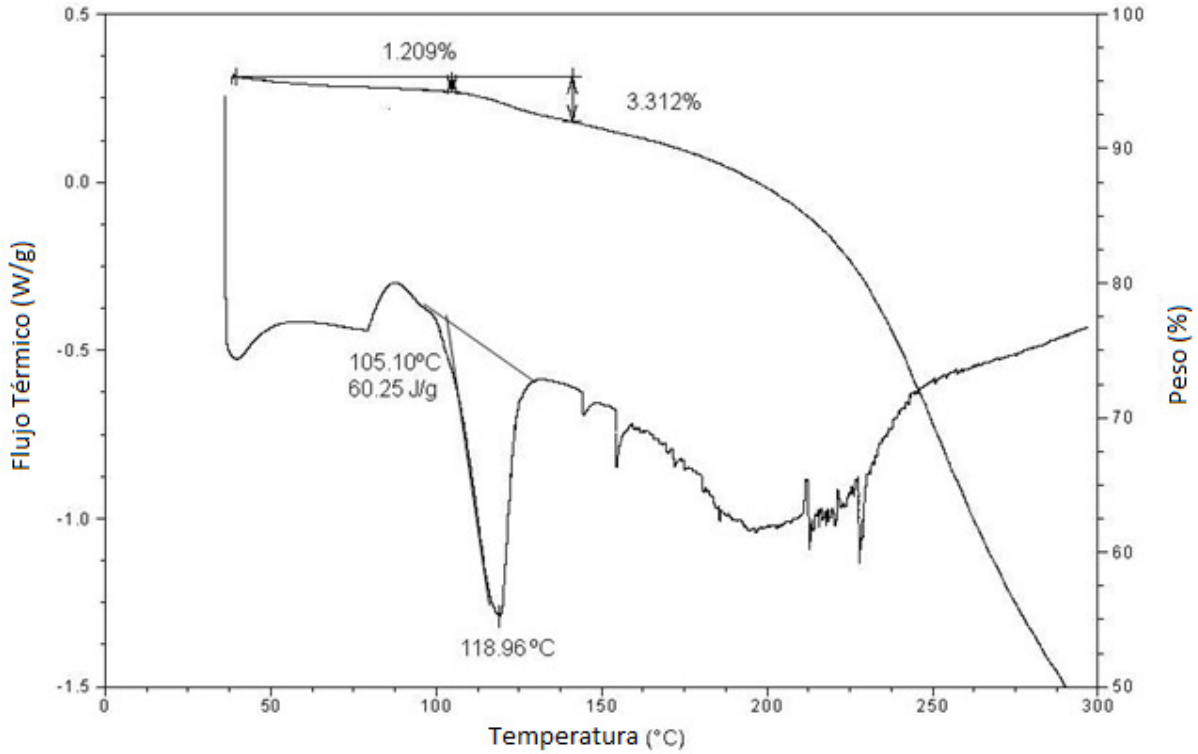

Intensidad
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
Escala 2-theta

Figura 12


1.209%
3.312%
105.10ºC
60.25 J/g
118.96ºC
Flujo Térmico (W/g)
Peso (%)
Temperatura (°C)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
100
90
80
70
60
50
0
50
100
150
200
250
300

Figur- 13

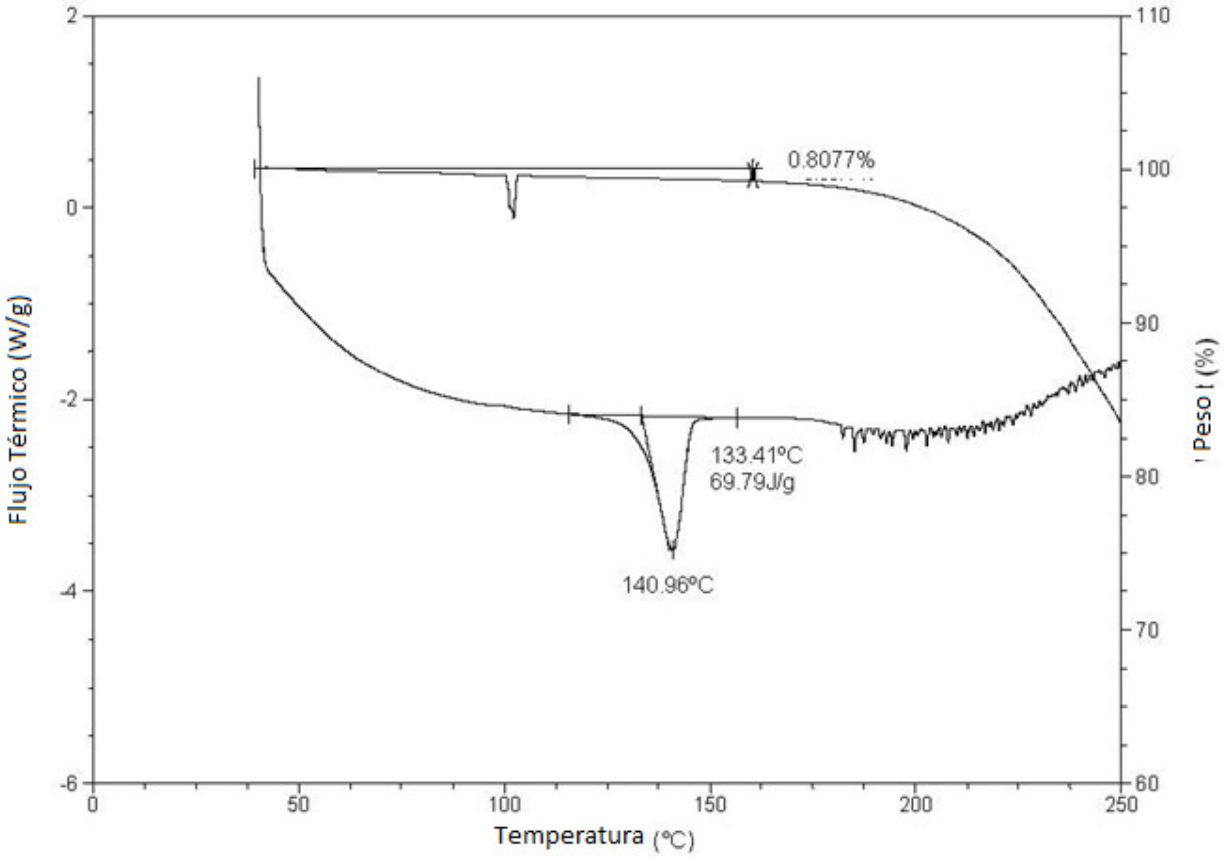

0.8077%
133.41°C
69.79J/g
140.96°C
Flujo Térmico (W/g)
Peso t (%)
Temperatura (°C)
2
0
-2
-4
-6
110
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250

Figura 14

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54630-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/IB2012/052649	International filing date *(day/month/year)* 25/05/2012	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 27/05/2011
Applicant NOVARTIS AG		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/052649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/10 C07D487/10 A61K31/438 A61P1/00
ADD.

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 536 716 A (CHEN MENG-HSIN [US] ET AL) 16 July 1996 (1996-07-16) column 35, line 53 - column 36, line 34; claims 1,4,5	1-25
A	EP 1 159 964 A2 (PFIZER PROD INC [US]) 5 December 2001 (2001-12-05) paragraph [0060]; claims 1,6	1-25
A	WO 2011/041369 A1 (TRANZYME PHARMA INC [US]; HOVEYDA HAMID R [BE]; VEZINA MARTIN [CA]; FO) 7 April 2011 (2011-04-07) claim 39	1-25

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 July 2012	17/07/2012

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

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/052649

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/11697 A1 (MERCK & CO INC [US]; YANG LIHU [US]; MARQUIS ROBERT W [US]; OLSON JOHN) 3 April 1997 (1997-04-03) cited in the application page 78, lines 23-29; claim 7 page 74, lines 16-23 -----	1-25

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2012/052649

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5536716 A	16-07-1996	BR 1100850 A	07-12-1999
		CZ 9501515 A3	13-12-1995
		FI 952862 A	09-06-1995
		NO 952294 A	10-08-1995
		NZ 258429 A	26-05-1997
		PH 31427 A	29-10-1998
		PL 309332 A1	02-10-1995
		US 5536716 A	16-07-1996
		US 5578593 A	26-11-1996
		WO 9419367 A1	01-09-1994
		ZA 9309272 A	08-08-1994
		ZA 9309274 A	08-08-1994
EP 1159964 A2	05-12-2001	AT 446758 T	15-11-2009
		AU 4811401 A	06-12-2001
		CA 2349142 A1	30-11-2001
		EP 1159964 A2	05-12-2001
		ES 2333097 T3	17-02-2010
		HU 0102272 A2	28-02-2002
		JP 3842987 B2	08-11-2006
		JP 2002012556 A	15-01-2002
		JP 2006265270 A	05-10-2006
		NZ 512072 A	25-10-2002
		US 2002042419 A1	11-04-2002
		US 2003225096 A1	04-12-2003
		ZA 200104396 A	29-11-2002
WO 2011041369 A1	07-04-2011	CA 2775925 A1	07-04-2011
		EP 2482813 A1	08-08-2012
		US 2011245159 A1	06-10-2011
		WO 2011041369 A1	07-04-2011
WO 9711697 A1	03-04-1997	AU 7169696 A	17-04-1997
		WO 9711697 A1	03-04-1997