

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevos Patentes SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-240487-00007-0000

Fecha: 2015-04-17 16:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 420

SOLICITANTE
PATENTE DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-086427-00000-0000

Fecha: 2015-04-17 16:23:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 420

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

DERIVADOS DE DIESPIROPIRROLIDINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO

TOKYO, JAPÓN.

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-086427- -00000-0000

Fecha: 2015-04-17 16:23:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 420

**DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FU**

1. Identificación del Trámite

☐ **Conversión**

☒ **División**

☒ **Patente de Invención**

☐ **Patente de Modelo de Utilidad**

☐ **Registro de Diseño Industrial**

☐ **Esquema de Trazado de Circuitos Integrados**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-240487- -00007-0000

Fecha: 2015-04-17 16:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 420

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-Ku, Tokyo 103-8426, Japón	Tokyo
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sÍrvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

3
2

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 13.240.487
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Recibo No 15-0041725 Fecha: 2015/04/16

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000.

☐

Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquéen	Tarjeta Profesional 23:555

mem


3

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.240.487. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 09 de marzo de 2012 y las prioridades que allí se reivindican 10 de marzo de 2011 y 13 de octubre de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.240.487

5
4
4

DERIVADOS DE DIESPIROPIRROLIDINA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un compuesto de diespiropirrolidina que tiene actividad antitumoral por inhibición del doble diminuto murino 2 (Mdm2), o una sal del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El p53 es un factor importante para inhibir el desarrollo de cáncer de las células. El p53 es un factor de transcripción que induce la expresión de genes implicados en el ciclo celular y la apoptosis celular en respuesta al estrés. Se piensa que p53 inhibe el desarrollo de cáncer de las células por medio de una función de regulación de transcripción del mismo. De hecho, en aproximadamente la mitad de los casos del cáncer humano se observa supresión o mutación del gen p53.

Al mismo tiempo, se sabe que la sobreexpresión de doble diminuto murino 2 (Mdm2), un tipo de ubiquitina ligasa E3, es un factor de desarrollo del cáncer en las células que desarrollan cáncer a pesar de la presencia de p53 normal. El Mdm2 es una proteína cuya expresión es inducida por p53. El Mdm2 regula negativamente el p53, mediando la degradación de p53 al unirse al dominio de la actividad de transcripción de p53 para disminuir la actividad de transcripción de p53, exportando p53 fuera del núcleo y además actuando como una ligasa de ubiquitinación contra p53. Por lo tanto, se piensa que en las células en las que está sobreexpresado Mdm2, es promovida la desactivación de las funciones de p53 y su degradación, dando como resultado el desarrollo de cáncer (documento

no patente 1).

Poniendo atención en estas funciones de Mdm2, se han intentado muchas propuestas que usan sustancias que inhiben la supresión de las funciones de p53 por Mdm2 como agentes antitumorales candidatos. Se han reportado ejemplos de inhibidores de Mdm2 que hacen blanco en el sitio de unión Mdm2-p53 que incluyen derivados de espirooxindol (documentos de patente 1-15; documentos no patentes 1-3), derivados de indol (documento de patente 16), derivados de pirrolidin-2-carboxamida (documento de patente 17), derivados de pirrolidinona (documento de patente 18), y derivados de isoindolinona (documento de patente 19, documento no patente 4).

Listado de citas

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO2006/091646

Documento de patente 2: WO2006/136606

Documento de patente 3: WO2007/104664

Documento de patente 4: WO2007/104714

Documento de patente 5: WO2008/034736

Documento de patente 6: WO2008/036168

Documento de patente 7: WO2008/055812

Documento de patente 8: WO2008/141917

Documento de patente 9: WO2008/141975

Documento de patente 10: WO2009/077357

Documento de patente 11: WO2009/080488

Documento de patente 12: WO2010/084097

Documento de patente 13: WO2010/091979

Documento de patente 14: WO2010/094622

Documento de patente 15: WO2010/121995

Documento de patente 16: WO2008/119741

Documento de patente 17: WO2010/031713

Documento de patente 18: WO2010/028862

Documento de patente 19: WO2006/024837

Documentos no patentes

Documento no patente 1: *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 10130-10131.

Documento no patente 2: *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 3432-3435

Documento no patente 3: *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7970-7973

Documento no patente 4: *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 6209-6221

S
2
X

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problema que intenta resolver la invención

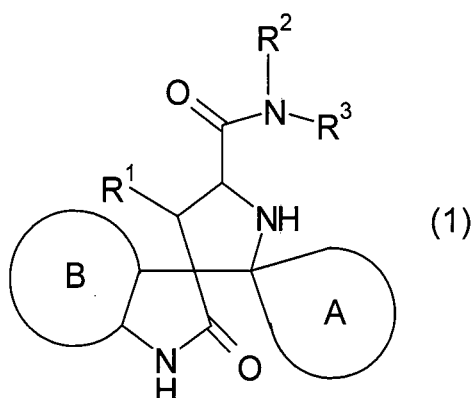
La presente invención provee un compuesto inhibidor de Mdm2 novedoso. Además, la presente invención provee un agente antitumoral que contiene el compuesto inhibidor de Mdm2.

Medios para resolver el problema

Como resultado de estudios extensos, los presentes inventores han encontrado que un compuesto que tiene la estructura representada por la siguiente fórmula general (1), o una sal del mismo, tiene una potente actividad inhibidora de Mdm2, y lograron la presente invención.

Más específicamente, la presente invención provee:

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo:



en donde:

el anillo A representa un anillo de hidrocarburo saturado espiro-enlazado de 4 a 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 1, o un anillo heterocíclico saturado espiro-enlazado de 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 1;

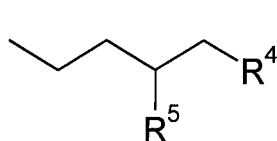
B
A
B

el anillo B representa un anillo de benceno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 2, un anillo de piridina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 2, o un anillo de pirimidina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 2;

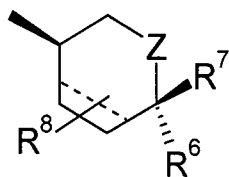
R^1 representa un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3, un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3, o un grupo cicloalquenilo de C_3-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3;

R^2 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, o un átomo de hidrógeno; y

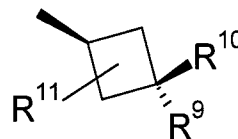
R^3 representa un grupo representado por las siguientes fórmulas generales (2), (3), o (4):



(2)



(3)



(4)

en donde, en la fórmula (2):

R^4 y R^5 , cada uno independientemente, representan un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , o un grupo alcoxi de C_1-C_6 , o R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos respectivamente R^4 y R^5 , pueden formar un anillo de hidrocarburo saturado de 4 a 6 miembros;

en la fórmula (3):

la línea discontinua en la estructura del anillo indica que el enlace

10
9
9

puede ser un enlace doble,

R^6 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 4, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 5, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo de C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o $-NR'R''$, en donde:

R' y R'' , cada uno independientemente, representan un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo, o uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo de C_3-C_4 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'' , pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxilo,

R^7 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo de hidrocarburo espiro-enlazado de 4 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico espiro-enlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno,

R^8 representa uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , y un grupo alcoxi de C_1-C_6 , y

Z representa CH_2 , NH , o un átomo de oxígeno; y

en la fórmula (4):

R^9 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 4, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 5, un grupo heteroarilo de 5 o 6

miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo de C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o -NR'R'', en donde:

R' y R'', cada uno independientemente, representan un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo, o uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo de C₃-C₄ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'', pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo hidroxilo,

R¹⁰ representa un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o

R⁹ y R¹⁰ juntos pueden formar un anillo de hidrocarburo espiro-enlazado de 4 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico espiro-enlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno, y

R¹¹ representa uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆:

Grupo 1: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆ y un grupo ciano;

Grupo 2: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo de C₃-C₄ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi de C₁-C₆;

Grupo 3: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos

12
11
11

hidroxi, un grupo cicloalquilo de C₃-C₄ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxi, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano, -OR', -NR'R'', -COOR' y -CONHR', en donde:

R' y R'', cada uno independientemente, representan un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxi, un grupo cicloalquilo de C₃-C₄ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxi, o un átomo de hidrógeno, o R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'', pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo hidroxi,

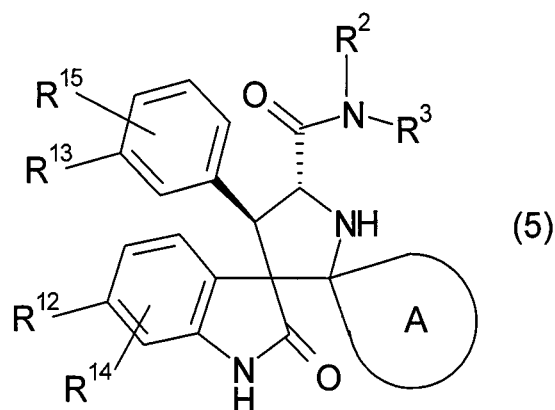
Grupo 4: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carbamoilo, un grupo morfolino, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo de C₁-C₆ y -NR'R'', en donde:

R' y R'', cada uno independientemente, representan un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, uno a tres grupos hidroxi, o un grupo oxo, un grupo cicloalquilo de C₃-C₄ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxi, o un átomo de hidrógeno, o R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'', pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo hidroxi; y

Grupo 5: un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, uno a tres grupos hidroxi, o un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆ y un grupo tetrahidropiraniilo.

[2] Un compuesto de acuerdo con el inciso [1], representado por

la fórmula general (5), o una sal del mismo:



en donde, en la fórmula (5):

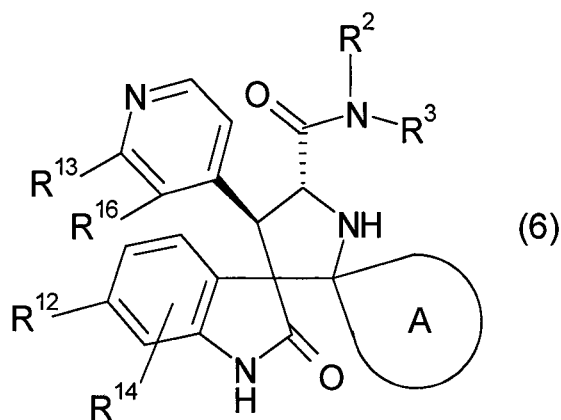
el anillo A, R^2 y R^3 tienen los mismos significados del anillo A, R^2 y R^3 , respectivamente, del inciso [1];

R^{12} y R^{13} representan un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano;

R^{14} representa uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano; y

R^{15} representa uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3 (que tiene el mismo significado del Grupo 3 del inciso [1]).

[3] Un compuesto de acuerdo con el inciso [1], representado por la fórmula general (6), o una sal del mismo:



14
13
13

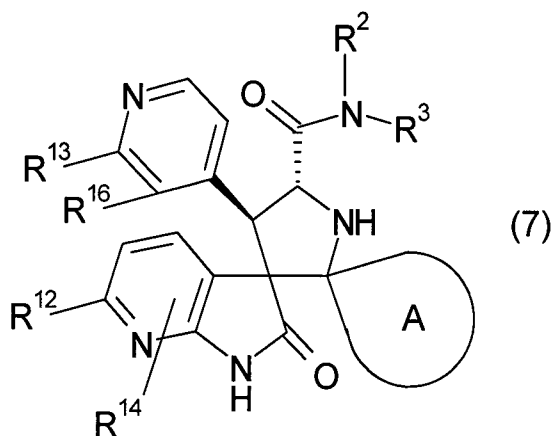
en donde, en la fórmula (6):

el anillo A, R^2 y R^3 tienen los mismos significados del anillo A, R^2 y R^3 , respectivamente, del inciso [1];

R^{12} , R^{13} y R^{16} representan un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano; y

R^{14} representa uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano.

[4] Un compuesto de acuerdo con el inciso [1], representado por la fórmula general (7), o una sal del mismo:



en donde, en la fórmula (7):

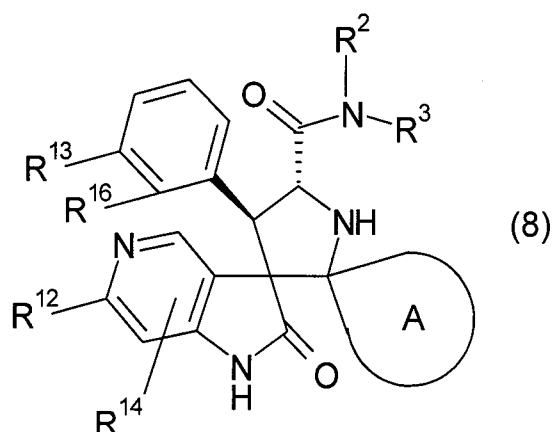
el anillo A, R^2 y R^3 tienen los mismos significados del anillo A, R^2 y R^3 , respectivamente, del inciso [1];

R^{12} , R^{13} y R^{16} representan un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano; y

R^{14} representa uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres

átomos de halógeno, y un grupo ciano.

[5] Un compuesto de acuerdo con el inciso [1], representado por la fórmula general (8), o una sal del mismo:



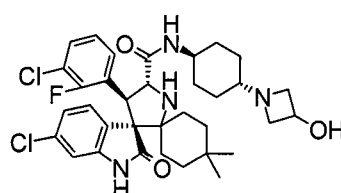
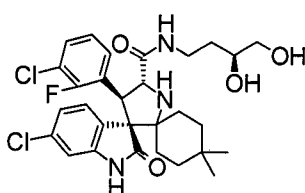
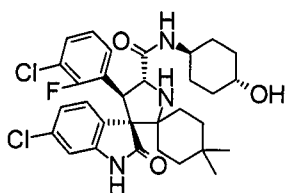
en donde, en la fórmula (8):

el anillo A, R^2 y R^3 tienen los mismos significados del anillo A, R^2 y R^3 , respectivamente, del inciso [1];

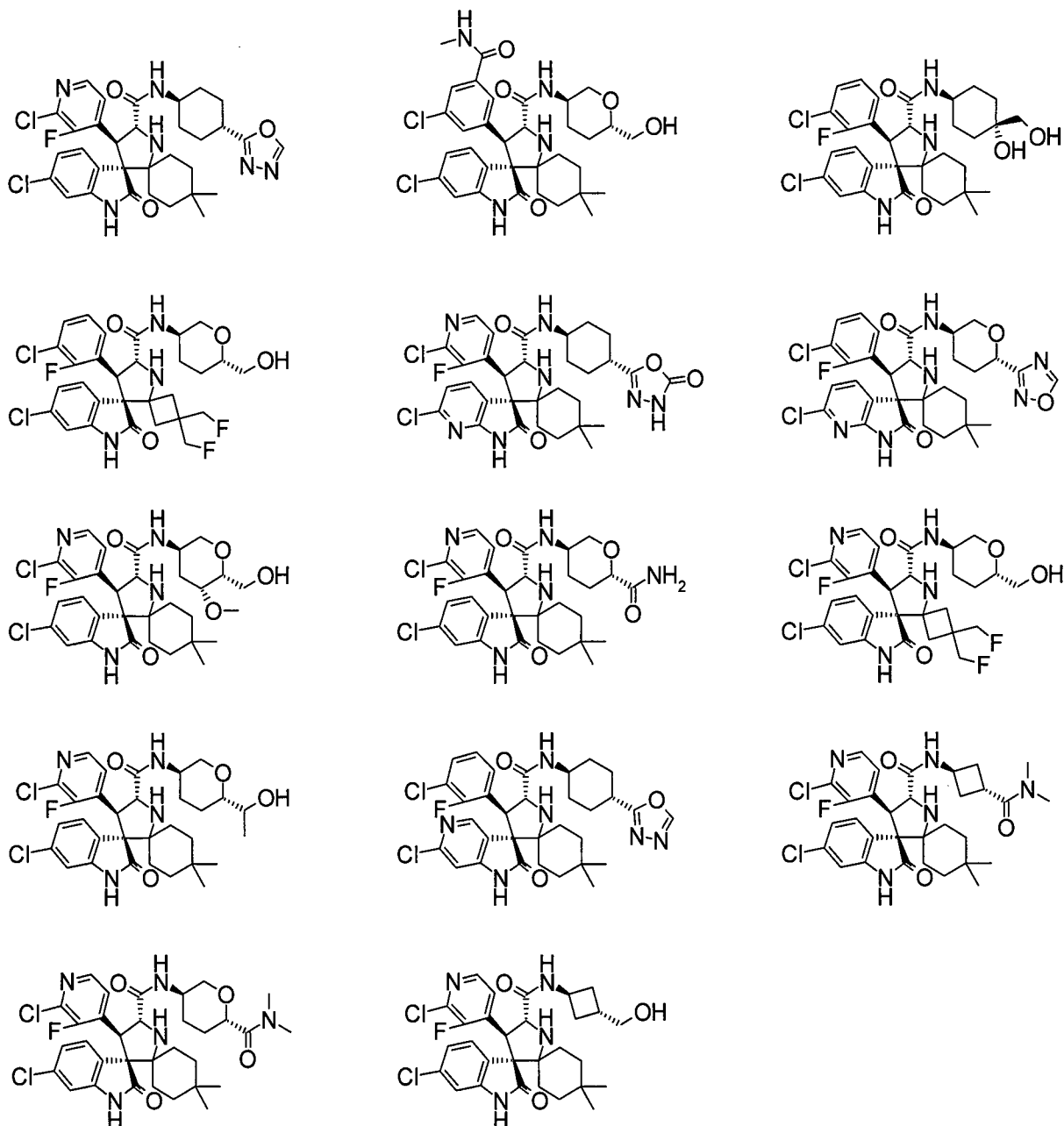
R^{12} , R^{13} y R^{16} representan un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano; y

R^{14} representa uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano.

[6] Un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos, o una sal del mismo:



25
16
15



[7] clorhidrato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.

[8] sulfato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.

[9] metanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-

16
~~17~~

dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.

[10] etanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.

[11] bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.

[12] p-toluenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoiiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.

[13] bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida.

[14] Un inhibidor de Mdm2 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13].

[15] Un inhibidor de la ubiquitina ligasa de Mdm2 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13].

[16] Un inhibidor de la unión p53-Mdm2 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13].

[17] Un inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de

p53 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13].

[18] Un inhibidor de la degradación de p53 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13].

[19] Un medicamento que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13].

[20] Un agente anticanceroso que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13].

[21] Un agente anticanceroso de acuerdo con el inciso [20], en donde el cáncer es el cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, melanoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma, o sarcoma.

[22] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13], y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[23] Un método de tratamiento del cáncer, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13].

[24] Un método de tratamiento del cáncer de acuerdo con el inciso [23], en donde el cáncer es el cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, melanoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma, o sarcoma.

18
~~18~~
19

[25] El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13], para la fabricación de un medicamento.

[26] El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [1] a [6] o una sal del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los incisos [7] a [13], para la fabricación de un agente anticanceroso.

Ventajas de la invención

La presente invención provee un derivado de espiroprolinamida novedoso representado por la fórmula (1) anterior, que tiene actividad inhibitoria de Mdm2. Este compuesto novedoso es útil como un agente antitumoral.

DESCRIPCIÓN DE LAS MODALIDADES

En la presente invención, "Mdm2" significa una proteína codificada por el gen doble diminuto murino 2. "Mdm2" incluye proteínas Mdm2 codificadas por una longitud completa del gen Mdm2, proteínas Mdm2 codificadas por genes Mdm2 mutados (que incluyen mutantes de supresión, mutantes de sustitución y mutantes de adición), etcétera. En la presente invención, "Mdm2" también incluye homólogos derivados de varias especies de animales, tales como por ejemplo el homólogo Mdm2 humano (HDM2).

En la presente invención, "p53" significa una proteína codificada por el gen p53. "p53" significa la proteína p53 codificada por un gen p53 de longitud completa o una proteína p53 que tiene una mutación (que incluye mutaciones por supresión, sustitución y adición), pero que funciona normalmente.

En la presente invención, "inhibidor de Mdm2" significa un factor que restaura las funciones de p53 suprimidas por Mdm2, actuando sobre Mdm2 o p53, o sobre ambos, p53 y Mdm2. Las funciones de p53 no se limitan particularmente,

19
20
19

siempre que sean funciones que tiene p53 normalmente. Ejemplos de las mismas incluyen inhibición del desarrollo de cáncer de las células, induciendo la expresión de genes implicados en el ciclo celular o la apoptosis celular. Los ejemplos de inhibidores de Mdm2 incluyen los factores que inhiben la unión de Mdm2 a p53 (en adelante referidos como inhibidores de la unión p53-Mdm2), o factores que inhiben la ubiquitinación de p53 por Mdm2 (en adelante referidos como inhibidores de ubiquitina ligasa de Mdm2).

En la presente invención, “inhibidor de la supresión de actividad de transcripción de p53” significa un factor que restaura las funciones de p53 como un factor de transcripción suprimido por Mdm2.

En la presente invención, “inhibidor de la degradación de p53” significa un factor que inhibe la degradación de p53 en los proteasomas inhibiendo la ubiquitinación de p53 por Mdm2.

En la presente invención, los términos “tumor” y “cáncer” se usan intercambiablemente. Además, en la presente invención el tumor, tumor maligno, cáncer, neoplasma maligno, carcinoma, sarcoma y similares, pueden ser referidos colectivamente como “tumor” o “cáncer”.

En la presente invención, el “grupo alquilo de C₁-C₆” significa un grupo alquilo de un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un “grupo alquilo de C₁-C₆” incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo y un grupo *ter*-butilo.

El “grupo alcoxi de C₁-C₆” significa un grupo alcoxi que tiene un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un “grupo alcoxi de C₁-C₆” incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi y un grupo butoxi.

Los ejemplos de “átomo de halógeno” incluyen un átomo de flúor, un

20

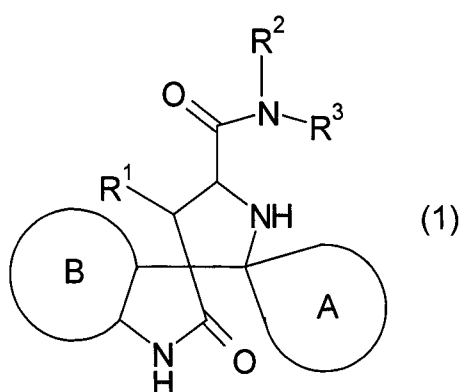
átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Un “grupo oxo” significa un grupo representado por “=O”, a menos que se especifique de otra manera.

Un “grupo carbamoilo” también incluye un grupo carbamoilo cíclico.

En adelante se explicará cada sustituyente de la fórmula (1).

En la siguiente fórmula general (1):



El anillo A representa un anillo de hidrocarburo saturado espiro-enlazado de 4 a 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 1 anterior, o un anillo heterocíclico saturado espiro-enlazado de 6 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 1 anterior. Aquí, “espiro-enlazado” significa que el anillo A y el anillo de pirrolidina al que está unido el anillo A, forman un anillo espiro, como se ilustra por ejemplo en los compuestos de la sección de ejemplos.

Un sustituyente unido al anillo A puede estar colocado en cualquier posición. Una pluralidad de sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y dos sustituyentes iguales están unidos preferiblemente en las posiciones 2 a 6.

Los sustituyentes son preferiblemente un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, preferiblemente un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con un átomo de flúor, muy preferiblemente dos grupos metilo, grupos etilo o grupos fluorometilo, unidos en la posición 2 para el anillo A de cuatro miembros, unidos en las posiciones 3 y 4 para

el anillo A de 5 miembros, o unidos en la posición 4 para el anillo A de 6 miembros.

El anillo heterocíclico saturado de 6 miembros representado por el anillo A es preferiblemente dioxano o hexahidropirimidina. La posición 5 en estos anillos preferiblemente está enlazada al anillo de pirrolidina en el compuesto de fórmula (1).

El anillo A es, muy preferiblemente, un anillo de hidrocarburo saturado de 4 o 6 miembros.

El anillo B representa un anillo de benceno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 2 anterior, un anillo de piridina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 2 anterior, o un anillo de pirimidina que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 2 anterior.

El sustituyente unido al anillo B puede estar colocado en cualquier posición. La pluralidad de sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Para el anillo de benceno, preferiblemente uno o dos sustituyentes están unidos en la posición 5 o 6. Para el anillo de piridina, preferiblemente un sustituyente está unido en la posición 6. Para el anillo de pirimidina, preferiblemente un sustituyente está unido en la posición 2.

El o los sustituyentes son, preferiblemente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo ciano, o un grupo alcoxi de C₁-C₆, muy preferiblemente un átomo de halógeno o un grupo ciano, muy preferiblemente un átomo de halógeno. El átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

R¹ representa un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3 anterior, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3 anterior, un grupo

23
22
22

cicloalquilo de C₃-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3 anterior, o un grupo cicloalquenilo de C₃-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3 anterior.

Aquí, los ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo fluorenilo, un grupo antrilo y un grupo fenantrilo. Se prefiere particularmente un grupo fenilo.

Aquí, los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo quinolilo, un grupo carbazolilo y un grupo dibenzofuranilo. Se prefiere particularmente un grupo piridilo y un grupo bencimidazolilo. La posición de la unión del grupo heteroarilo al anillo de pirrolidina no está limitada particularmente y, por ejemplo, un grupo piridilo muy preferiblemente está unido en la posición 4.

Aquí, los ejemplos del grupo cicloalquilo de C₃-C₆ incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo de C₃-C₆ es un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, muy preferiblemente un grupo ciclohexilo.

Aquí, los ejemplos del grupo cicloalquenilo de C₃-C₆ incluyen un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo y un grupo ciclohexenilo. Preferiblemente, el grupo cicloalquenilo de C₃-C₆ es un grupo ciclopentenilo o un grupo ciclohexenilo, muy preferiblemente un grupo ciclohexenilo.

El número y posición de los sustituyentes unidos al grupo arilo, al grupo heteroarilo, al grupo cicloalquilo y al grupo cicloalquenilo, no están limitados,

y la pluralidad de sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos de los tipos de sustituyentes incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo de C_3-C_4 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano, $-OR'$, $-NR'R''$, $-COOR'$ y $-CONHR'$, en donde R' y R'' , cada uno independientemente, representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo de C_3-C_4 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'' , pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxilo.

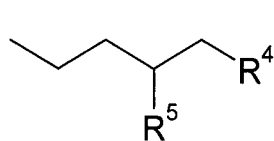
Aquí, los ejemplos del "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno" en la frase " R' y R'' ", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'' , pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo hidroxilo y un grupo oxo", incluyen un grupo azetidínico, un grupo pirrolidínico, un grupo piperidínico, un grupo piperazínico, un grupo morfolínico, un grupo hexametilénico, un grupo homopiperazínico y un grupo homomorfolínico. Los ejemplos de los sustituyentes preferidos incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, $-NR'R''$, $-CONHR'$ y un grupo ciano. Es muy preferido un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo-alquilo de C_1-C_3 , un grupo amino, $-CONHR'$ en donde R' es un grupo alquilo de C_1-C_3 , o un grupo ciano.

24
25
26

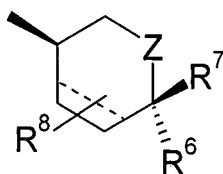
La posición del sustituyente sobre el anillo no está limitada particularmente. Para un grupo fenilo y un grupo ciclohexilo se prefiere particularmente que un átomo de cloro esté unido en la posición 3, o un átomo de cloro y un átomo de flúor estén unidos en las posiciones 3 y 2, respectivamente. Para un grupo ciclohexenilo, la posición del enlace doble no está limitada particularmente. Se prefiere particularmente que un átomo de cloro esté unido en la posición 3 con respecto a la posición de unión con el anillo de pirrolidina, o un átomo de cloro y un átomo de flúor estén unidos en las posiciones 3 y 2, respectivamente. Para un grupo piridilo, se prefiere particularmente que un átomo de cloro esté unido en la posición 2, o un átomo de cloro y un átomo de flúor estén unidos en las posiciones 2 y 3, respectivamente.

R^2 representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, o un átomo de hidrógeno. Un sustituyente unido al grupo alquilo de C_1 - C_6 es, preferiblemente, un átomo de flúor o un grupo hidroxilo. R^2 es, preferiblemente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, y se prefiere particularmente que sea un átomo de hidrógeno.

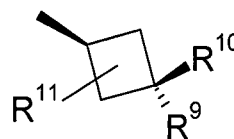
R^3 representa un grupo representado por las siguientes fórmulas generales (2), (3), o (4):



(2)



(3)



(4)

En la fórmula (2), R^4 y R^5 , cada uno independientemente, representan un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_1 - C_6 , o un grupo alcoxi de C_1 - C_6 , o R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos respectivamente los grupos R^4 y R^5 , pueden formar un anillo de hidrocarburo

28
26
25

saturado de 4 a 6 miembros.

Preferiblemente, tanto R^4 como R^5 son un grupo hidroxilo, o R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos respectivamente los grupos R^4 y R^5 , forman un anillo de hidrocarburo saturado de 4 a 6 miembros. Muy preferiblemente, tanto R^4 como R^5 son un grupo hidroxilo.

En la fórmula (3), la línea discontinua en la estructura del anillo indica que el enlace puede ser un enlace doble;

R^6 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 4 anterior, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 5 anterior, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo de C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o $-NR'R''$, en donde:

R' y R'' , cada uno independientemente, representan un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo, o uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo de C_3-C_4 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'' pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxilo;

R^7 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo de hidrocarburo espiro-enlazado de 4 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico espiro-enlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno (en donde "espiro-enlazado" significa que un

26
27
26

anillo formado por R^6 y R^7 juntos y el anillo de 6 miembros que contiene Z forman un anillo espiro);

R^8 representa uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxil, un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo alcoxi de C_1-C_6 ; y

Z representa CH_2 , NH, o un átomo de oxígeno.

Cuando R^6 es un "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes", los ejemplos de los sustituyentes incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo carbamilo, un grupo morfolino, un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 y $-NR'R''$. Aquí, R' y R'' , cada uno independientemente, representan un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, uno a tres grupos hidroxil, o un grupo oxo, un grupo cicloalquilo de C_3-C_4 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxil, o un átomo de hidrógeno, o R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'' , pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxil. Aquí, los ejemplos del "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno" cuando " R' y R'' ", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'' , forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxil", incluyen un grupo azetidino, un grupo pirrolidino y un grupo piperidino.

El "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes", representado por R^6 , es preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo hidroxietilo, un grupo 1-hidroxil-1-metiletilo, un grupo 3,4-dihidroxibutilo, un grupo metoximetilo, un grupo metilsulfonilmetilo, un grupo aminometilo, un grupo di-alquil(C_1-C_3)aminometilo, un

grupo (hidroxietil)aminometilo, un grupo alquilo(C₁-C₃)-(hidroxietil)aminometilo, un grupo aminooxoetilo, o un grupo di-alquil(C₁-C₃)aminooxoetilo.

Cuando R⁶ es un "grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes", los ejemplos de los sustituyentes incluyen un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, uno a tres grupos hidroxilo, o un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆ y un grupo tetrahidropirano.

El "grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes", representado por R⁶, es preferiblemente un grupo carbamoilo no sustituido, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo metiletilcarbamoilo, un grupo isopropilcarbamoilo, un grupo ciclopropilcarbamoilo, un grupo 2-hidroxietilcarbamoilo, un grupo 2-metoxietilcarbamoilo, un grupo 2-metoxietil-alquil(C₁-C₃)carbamoilo, o un grupo 2-fluoroetilcarbamoilo.

Cuando R⁶ es un "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo de C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxilo", los ejemplos del "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno" incluyen un grupo oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirrolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo y un grupo triazinilo. Se prefiere un grupo oxadiazolilo o un grupo triazolilo. Un grupo oxadiazolilo, por ejemplo, está unido preferiblemente en la posición 2. La posición del sustituyente unido al "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno" no está limitada particularmente. Para un heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, el sustituyente está colocado en cualquier posición. Para un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, el sustituyente preferiblemente está en la

posición 5.

El “grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupos alquilo de C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxil”, representado por R⁶, es preferiblemente un grupo oxadiazolilo no sustituido, un grupo triazolilo, o un grupo piridilo, y se prefiere particularmente que sea un grupo oxadiazolilo.

Además, R⁶ puede ser un grupo hidroxil o -NR'R”.

Cuando R⁶ es “ -NR'R” ”, R' y R”, cada uno independientemente, representa un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo, o uno a tres grupos hidroxil, un grupo cicloalquilo de C₃-C₄ que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxil, o un átomo de hidrógeno, o R' y R”, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R”, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo hidroxil. Aquí, los ejemplos del “grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno” cuando “R' y R”, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R”, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo hidroxil”, incluyen un grupo azetidínilo, un grupo pirrolidínilo, un grupo piperidínilo, un grupo piperazínilo, un grupo 2-oxopiperazínilo, un grupo morfolínilo, un grupo homopiperidínilo, un grupo homopiperazínilo y un grupo 1,4-oxazepánilo.

“-NR'R” ”, representado por R⁶, forma preferiblemente un grupo azetidínilo, un grupo piperazínilo, o un grupo morfolínilo.

R⁶ es, preferiblemente, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo hidroxietilo, un grupo 1-hidroxil-1-

metiletilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo oxatiazolilo, o un grupo carbamoilo que puede tener como sustituyente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, muy preferiblemente un grupo 1-hidroxietilo, un grupo oxadiazolilo, o un grupo carbamoilo no sustituido.

R^7 representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno.

Muy preferiblemente, R^7 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, más preferiblemente un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno.

Además, R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo de hidrocarburo espiro-enlazado de 4 a 6 miembros o un anillo de hidrocarburo espiro-enlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno. Los ejemplos del anillo formado incluyen un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina y un anillo de tetrahidropirano. Se prefiere un anillo de ciclobutano o un anillo de azetidina.

R^8 es un sustituyente sobre el anillo de 6 miembros de la fórmula (3) y representa uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_1 - C_6 y un grupo alcoxi de C_1 - C_6 .

La posición del R^8 unido al anillo de 6 miembros de la fórmula (3) no está limitada particularmente, siempre que sea diferente de la posición en la que están unidos R^6 y R^7 . El número de sustituyentes no está limitado. Además, no necesariamente se requiere la presencia de R^8 . Preferiblemente, R^8 es un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, o un grupo metilo. Muy preferiblemente R^8 está ausente, o está presente un grupo R^8 . Más preferiblemente, R^8 está ausente o es un grupo metoxi unido en la misma configuración de posiciones que R^6 sobre el átomo de carbono adyacente al átomo de carbono al que está unido R^6 .

En la fórmula (4):

R^9 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 4 anterior, un grupo carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 5 anterior, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido con un grupo oxo o uno o más grupo alquilo de C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo oxo o un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o $-NR'R''$, en donde:

R' y R'' , cada uno independientemente, representan un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo oxo, o uno a tres grupos hidroxilo, un grupo cicloalquilo de C_3-C_4 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno o uno a tres grupos hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R' y R'' , pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxilo.

R^{10} representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^9 y R^{10} juntos pueden formar un anillo de hidrocarburo espiro-enlazado de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico espiro-enlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno, y

R^{11} representa uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo alcoxi de C_1-C_6 .

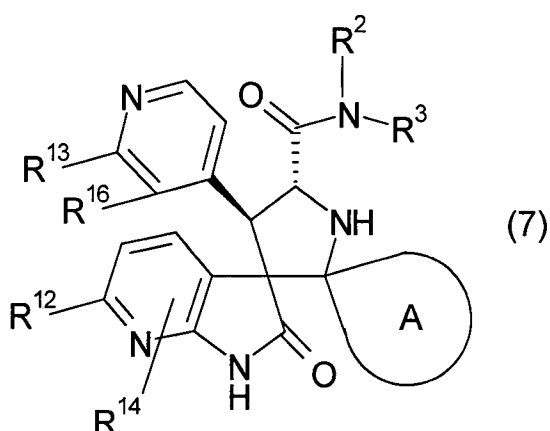
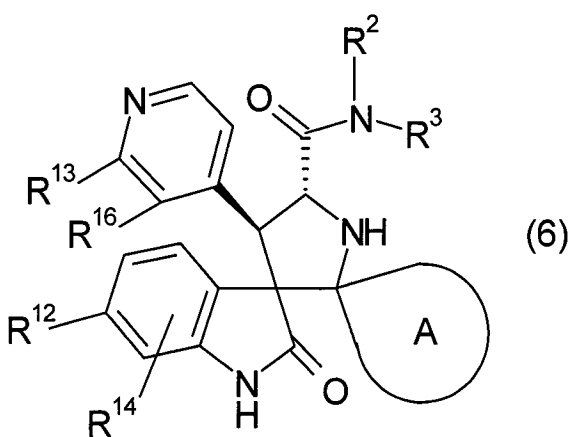
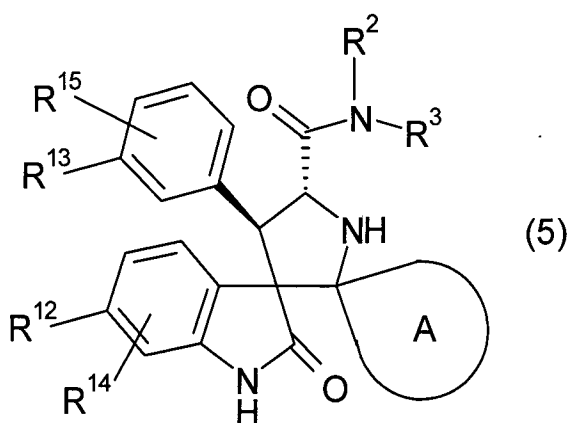
R^9 tiene el mismo significado que se define arriba para R^6 en la fórmula (3), y también tiene los mismos ejemplos preferidos.

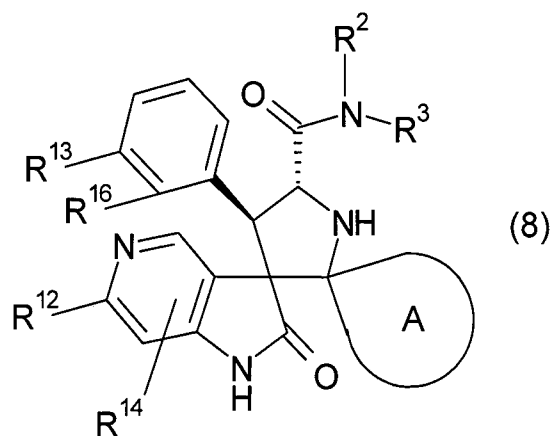
R^{10} tiene el mismo significado que se define arriba para R^7 en la fórmula (3), y también tiene los mismos ejemplos preferidos.

R^{11} tiene el mismo significado que se define arriba para R^8 en la fórmula (3), y también tiene los mismos ejemplos preferidos. La frase " R^9 y R^{10} juntos pueden formar un anillo de hidrocarburo espiro-enlazado de 4 a 6 miembros

o un anillo heterocíclico espiro-enlazado de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno”, significa que R^9 y R^{10} forman juntos una estructura de anillo, y este anillo y el anillo de ciclobutano al que están unidos R^9 y R^{10} forman un anillo espiro.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención es, muy preferiblemente, un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas generales (5) a (8) siguientes (en las fórmulas (5) a (8), el anillo A, R^2 y R^3 tienen los mismos significados definidos anteriormente y también tienen los mismos ejemplos preferidos):



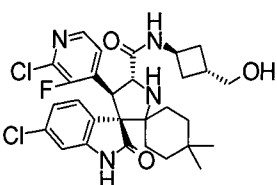
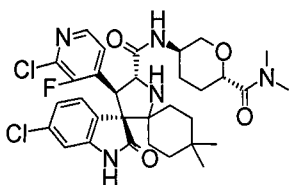
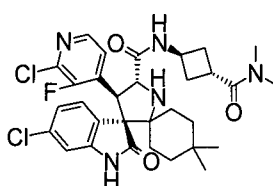
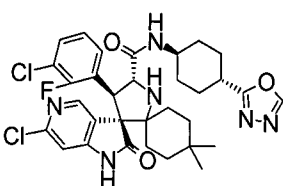
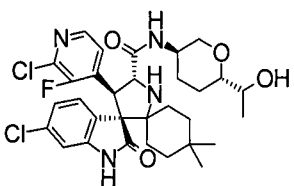
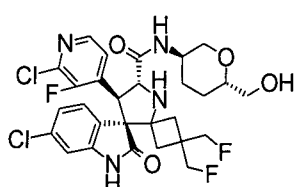
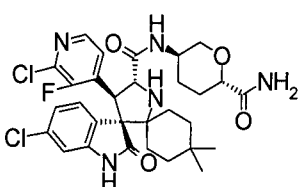
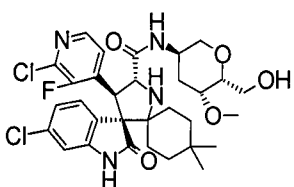
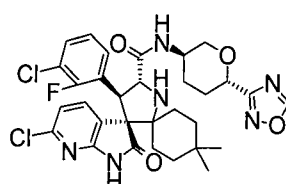
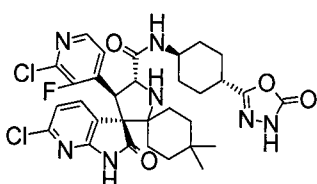
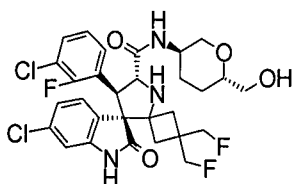
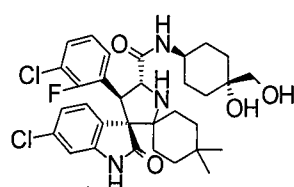
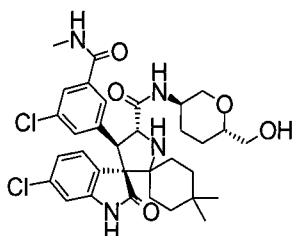
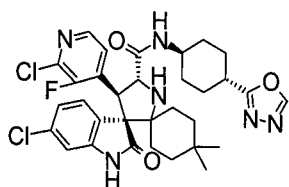
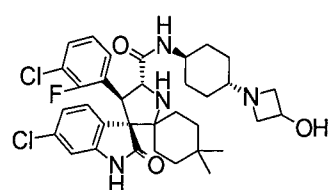
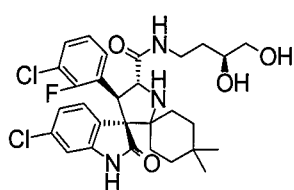
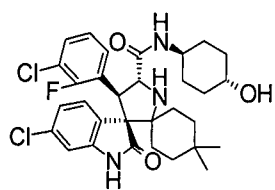


R^{12} , R^{13} y R^{16} representan un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano; y son preferiblemente un átomo de halógeno o un grupo ciano, muy preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de flúor.

R^{14} representa uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo ciano, y no necesariamente se requiere su presencia. Preferiblemente R^{14} está ausente o, si está presente, R^{14} es un átomo de flúor. La posición del sustituyente unido al anillo no está limitada.

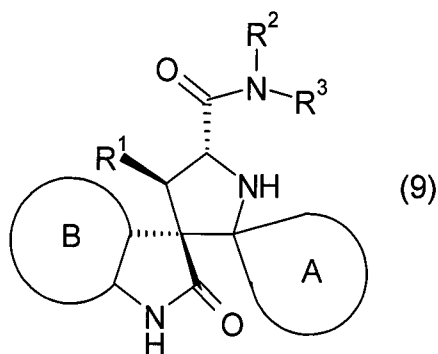
R^{15} representa uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo 3 anterior, y no necesariamente se requiere su presencia. Muy preferiblemente R^{15} está ausente o, si está presente, R^{15} es un átomo de halógeno, un grupo hidroxialquilo de C_1 - C_3 , un grupo amino, $-CONHR'$ en donde R' es un grupo alquilo de C_1 - C_3 , o un grupo ciano.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención es, muy preferiblemente, un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:



Un compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención puede tener estereoisómeros o isómeros ópticos debido a átomos de carbono asimétricos, y todos estos estereoisómeros, isómeros ópticos y mezclas de los mismos están incluidos en la presente invención.

En una modalidad de la presente invención se prefiere un compuesto que tiene una configuración absoluta representada por la siguiente fórmula:



De la técnica anterior se sabe que en un compuesto que tiene una estructura de 6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-3-carboxamida, el esqueleto central de fórmula general (9), que no está sustituida o está monosustituida en la posición 2 en el anillo de pirrolidina, ocurre escisión y reciclización en el enlace de carbono C2-C3 del anillo de pirrolidina en un disolvente polar para facilitar la isomerización de la estructura del anillo espiro en la posición 3 (*Helv. Chim. Acta.* 1996, 79, 151-168, etc.). Los presentes inventores han encontrado que la introducción de la estructura del anillo espiro A en la posición 2 del anillo de pirrolidina puede impedir la evolución de esta isomerización. Los presentes inventores también han encontrado que el grupo de compuestos que tienen una configuración absoluta representada por la fórmula general (9) es muy superior en su capacidad para inhibir la unión Mdm2-p53 que la reportada en la técnica anterior. Además, los presentes inventores han obtenido cocristales con la proteína Mdm2 de los compuestos de los ejemplos 18, 38 y 70 de la presente

solicitud, que se describen más adelante, y consecuentemente encontraron que estos compuestos se unen a la proteína Mdm2 de una manera diferente a la pronosticada *in silico* en el documento no patente 1 y el documento no patente 2.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede formar una sal farmacéuticamente aceptable, si así se desea, cuando tiene un grupo básico tal como un grupo amino. Los ejemplos de estas sales pueden incluir: hidrohalogenuros tales como clorhidrato y yodohidrato; sales de ácidos inorgánicos tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos inferiores tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido málico, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos como las sales de ornitina, glutamato y aspartato. Se prefieren los hidrohalogenuros y sales de ácidos orgánicos.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede formar generalmente una sal de adición de base cuando tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxi. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir: sales de metal alcalino tales como la sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metal alcalinotérreo tales como la sal de calcio y la sal de magnesio; sales inorgánicas tales como la sal de amonio; y sales de amina orgánica tales como la sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de éster alquílico de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de ciclohexilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de dietanolamina, sal de N-bencil-N-(2-feniletoxi)amina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, y sal de tris(hidroximetil)aminometano.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente

invención o la sal del mismo puede estar presente en forma libre o de solvato. El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención o la sal del mismo puede estar presente en una forma de hidrato, por ejemplo por absorción de humedad en el aire. El solvato no está limitado particularmente siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Específicamente, el solvato es preferiblemente un hidrato, un solvato de etanol, un solvato de 2-propanol, o similares. Además, el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede estar en una forma de N-óxido cuando contiene un átomo de nitrógeno. Estas formas de solvato y N-óxido también están incluidas en la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede tener varios isómeros tales como isómeros geométricos (por ejemplo, formas *cis* y *trans*), tautómeros, e isómeros ópticos (por ejemplo, formas *d* y *l*), dependiendo de los tipos o combinaciones de sustituyentes. El compuesto de la presente invención también abarca todos estos isómeros, estereoisómeros y mezclas de estos isómeros y estereoisómeros en cualquier proporción, a menos que se especifique de otra manera.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede contener un isótopo como uno o más átomos constituyentes en una proporción no natural. Los ejemplos de un isótopo incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I) y carbono 14 (^{14}C). Estos compuestos son útiles como un agente terapéutico o preventivo, un reactivo de investigación (por ejemplo, un reactivo de prueba), y un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente de imagenología diagnóstica *in vivo*). Todas las variantes isotópicas del compuesto representado por la fórmula general (1) están incluidas en el alcance de la presente invención, sin importar la presencia o ausencia de radioactividad.

Además, la presente invención también abarca como ingrediente

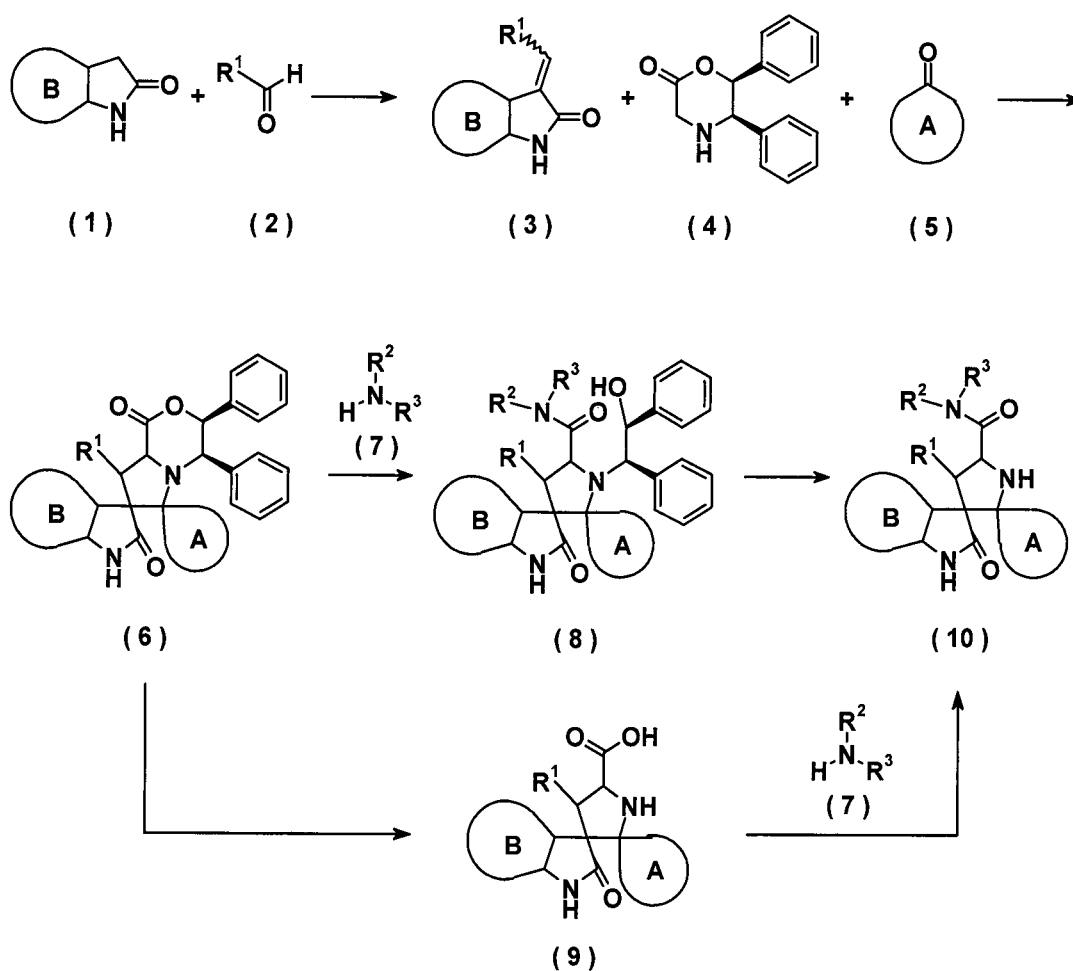
activo en la composición farmacéutica de la presente invención un compuesto que es convertido al compuesto (1) debido a una reacción inducida por una enzima, ácido gástrico o similares bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un compuesto que es convertido al compuesto (1) por medio de oxidación, reducción o hidrólisis enzimáticas o similares, o un "compuesto profármaco farmacéuticamente aceptable" que es convertido al compuesto (1) por medio de hidrólisis o similares inducida por ácido gástrico o similares.

Los ejemplos de un profármaco pueden incluir: compuestos en los que un grupo amino del compuesto (1) se encuentra acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, los compuestos en los que el grupo amino se encuentra eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, o *ter*-butilado); compuestos en los que un grupo hidroxilo en el compuesto (1) se encuentra acilado, alquilado, fosforilado, o borado (por ejemplo, los compuestos en los que el grupo hidroxilo se encuentra acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, o dimetilaminometilcarbonilado); y compuestos en los que un grupo carboxi en el compuesto (1) se encuentra esterificado o amidado (por ejemplo, los compuestos en los que el grupo carboxi está esterificado con etilo, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con etoxycarboniloxyetilo, amidado o metilamidado).

Un profármaco del compuesto de la presente invención se puede producir a partir del compuesto (1) de acuerdo con un método conocido en la técnica. Además, un profármaco del compuesto de la presente invención también incluye los convertidos al compuesto (1) bajo condiciones fisiológicas como se describe en "Development of Pharmaceutical Products", vol. 7, Molecule Design, p. 163-198, Hirokawa-Shoten Ltd. (1990).

A continuación se explicará un método representativo para producir un compuesto representado por la fórmula general (1). Un compuesto de la presente invención se puede producir mediante varios métodos de producción, y los siguientes métodos de producción son ilustrativos y no se deben considerar limitativos en modo alguno. Las reacciones mostradas más abajo pueden ser realizadas por sustituyentes de protección con los grupos protectores apropiados, si fuera necesario, y los tipos de grupos protectores no están limitados particularmente.

Método de producción 1



en donde el anillo A, el anillo B, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados anteriormente definidos.

Síntesis del compuesto (3)

Un compuesto (3) se puede obtener sometiendo un compuesto de oxindol (1) y un compuesto aldehído (2) a una reacción de deshidratación por medio de tratamiento con una base orgánica como pirrolidina, piperidina, o diisobutiletilamina, como catalizador. Aquí, el disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes inferiores como metanol y etanol, y mezclas de cualquiera de estos disolventes con agua en una proporción arbitraria. La temperatura de reacción no está limitada particularmente y los ejemplos de la misma incluyen de temperatura ambiente a 120°C. Además, el compuesto también se puede obtener por medio de una reacción de ciclodeshidratación usando como catalizador un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido alcanforsulfónico. Aquí, el disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente y los ejemplos del mismo incluyen benceno, tolueno y xileno. La temperatura de reacción está preferiblemente en la escala de 80°C a 100°C o el punto de ebullición del disolvente.

Síntesis del compuesto (6)

El compuesto (6) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (3) con un compuesto de morfolinona (4) como un compuesto auxiliar quiral, y un compuesto de cetona (5), usando un agente de deshidratación, tal como un tamiz molecular, y un ácido de Lewis como sulfato de cobre, bromuro de zinc, o un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico como catalizador. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está limitado particularmente y los ejemplos del mismo incluyen tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, benceno, tolueno y mezclas de estos disolventes. Sin embargo se prefieren los disolventes secos. Usualmente la temperatura de reacción está preferiblemente en la escala de la

temperatura ambiente a 100°C o el punto de ebullición del disolvente (*J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 5666-5667; y *Tetrahedron Lett.* 2005, 5949-5951).

Síntesis del compuesto (8)

El compuesto (8) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (6) con un compuesto de amina (7). En esta reacción también se puede añadir una base orgánica como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina o diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, o también se puede agregar una base inorgánica como carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio o bicarbonato de sodio. Aquí, los ejemplos del disolvente usado en la reacción pueden incluir diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, metanol, etanol, alcohol isopropílico, y mezclas de disolventes. Usualmente, la temperatura de reacción está en la escala de 0°C a 100°C o el punto de ebullición del disolvente.

Síntesis del compuesto (9)

El compuesto (9) se puede obtener hidrolizando el compuesto (6) con una base como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, *ter*-butóxido de potasio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, después neutralizando el hidrolizado con un ácido como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico, luego haciendo reaccionar la mezcla de reacción con acetato de plomo (IV) o nitrato de cerio (IV) diamonio, y neutralizando el producto de reacción, por ejemplo, con una base inorgánica como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio o bicarbonato de sodio. Alternativamente, el compuesto también se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (6) bajo las condiciones de hidrólisis anteriores, luego haciendo reaccionar el hidrolizado con acetato de plomo (IV) o

nitrate de cerio (IV) diamonio, sin neutralizarlo, y después neutralizando el producto de reacción bajo las condiciones anteriores. Aquí, los ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, agua, y mezclas de estos disolventes. Sin embargo, se prefieren los disolventes orgánicos que se pueden mezclar con agua en una proporción arbitraria. Usualmente la temperatura de reacción está preferiblemente en la escala de -20°C a la temperatura ambiente.

Síntesis del compuesto (10) [por medio del compuesto (8)]

El compuesto (10) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (8) con acetato de plomo (IV) o nitrate de cerio (IV) diamonio. Aquí, los ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, agua, y mezclas de estos disolventes. Sin embargo, se prefieren los disolventes orgánicos que se pueden mezclar con agua en una proporción arbitraria. Usualmente la temperatura de reacción está preferiblemente en la escala de -20°C a la temperatura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se trata preferiblemente con una base inorgánica como carbonato de potasio o carbonato de sodio. Usualmente la temperatura del tratamiento está preferiblemente en la escala de -20°C a temperatura ambiente.

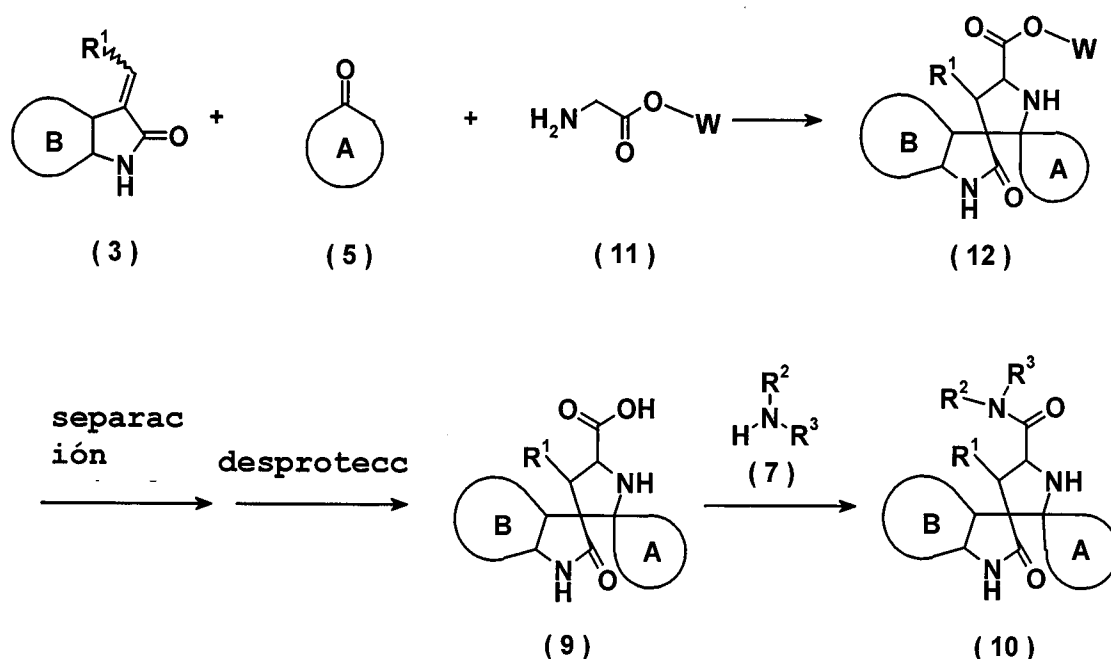
El producto obtenido mediante el método de producción anterior, muy preferiblemente, se convierte a un compuesto que es termodinámicamente estable y tiene la configuración de posiciones deseada, por medio de calentamiento, usualmente en la escala de la temperatura ambiente a 80°C o el punto de ebullición del disolvente, usando metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, agua, acetonitrilo o similares, o una mezcla de estos disolventes, o un disolvente orgánico que se puede mezclar con agua en una proporción arbitraria.

Síntesis del compuesto (10) [por medio del compuesto (9)]

El compuesto (10) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (9) con un compuesto de amina (7) en presencia de un agente de condensación. Aquí, los ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol (CDI), 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol (BOP), hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). El disolvente usado en la reacción no está limitado particularmente y los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo y mezclas de estos disolventes. Usualmente la temperatura de reacción está en la escala de -20°C a 100°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en la escala de -5°C a 50°C. Además, si es necesario, se le puede agregar una base orgánica como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o 4-dimetilaminopiridina, o una base inorgánica como carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, o bicarbonato de sodio. Además se puede agregar 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida o similares como acelerador de la reacción.

Muy preferiblemente, el producto obtenido mediante el método de producción anterior es convertido a un compuesto que es termodinámicamente estable y tiene la configuración de posiciones deseada, por medio de calentamiento, usualmente a una escala de temperatura ambiente a 80°C o el punto de ebullición del disolvente, usando metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, agua, acetonitrilo, o similares, o una mezcla de estos disolventes, o un disolvente orgánico que se puede mezclar con agua en una proporción arbitraria.

Método de producción 2



en donde anillo A, el anillo B, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados definidos anteriormente, y W significa un grupo protector para el grupo carboxi. Los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxi incluyen grupos alquilo o grupos aralquilo sustituidos o no sustituidos, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo y un grupo bencilo.

Síntesis del compuesto (12)

El compuesto (12) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (3), un compuesto de cetona (5) y un compuesto (11) tal como un éster de glicina o clorhidrato del mismo, con un agente deshidratante tal como un tamiz molecular o sulfato de magnesio. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está limitado particularmente y los ejemplos del mismo incluyen tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno y mezclas de estos disolventes. Sin embargo, se prefieren los disolventes secos. Usualmente la temperatura de reacción está preferiblemente en la escala de la temperatura ambiente a 100°C o el punto de ebullición del disolvente (*Tetrahedron*, 2001, 57,

1129-1137). Además, también se puede agregar a la reacción acetato de plata, fluoruro de plata o similares como catalizadores (*Tetrahedron*, 2003, 59, 335-340; y WO2010/031713).

Síntesis del compuesto (9)

Puesto que el compuesto sintetizado por el método de producción anterior es un racemato, el compuesto de interés puede ser obtenido por resolución óptica usando una columna quiral o un método de cristalización, que incluye la formación de una sal ópticamente activa o similar de ácido tartárico, ácido bromoalcanforsulfónico, ácido cloroalcanforsulfónico, ácido alcanforsulfónico, o similares, seguido por desprotección del éster (W). Aunque las condiciones de reacción difieren dependiendo del tipo de W, esta reacción puede ser hidrólisis. Cuando W es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo o similares, el compuesto se puede obtener tratando el compuesto (12) con una base como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, o ter-butoxido de potasio, o un ácido como ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico. Aquí, los ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de estos disolventes. Sin embargo, se prefieren los disolventes orgánicos que se pueden mezclar con agua en una proporción arbitraria. Usualmente la temperatura de reacción está preferiblemente en la escala de -20°C a 100°C o el punto de ebullición del disolvente. Cuando W es un grupo ter-butilo o similares, el compuesto se puede obtener tratando el compuesto (12), por ejemplo, con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está limitado particularmente y los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y mezclas de estos disolventes. Usualmente la temperatura de reacción está en la escala de -20°C a 80°C o el punto de ebullición del disolvente,

preferiblemente en la escala de 0°C a cerca de la temperatura ambiente.

Síntesis del compuesto (10)

El compuesto (10) se puede obtener de acuerdo con el método para producir el compuesto (10) con el compuesto (9) como material inicial descrito en el Método de producción 1 anterior.

Los compuestos de material inicial (1), (2), (3), (4), (5), (7), (11) y (12) son productos disponibles comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos de referencia.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la presente invención se puede usar como un inhibidor de la unión p53-Mdm2 y/o un inhibidor de la ubiquitina ligasa de Mdm2 porque inhibe la unión de p53 con Mdm2 y la ubiquitinación de p53 por Mdm2.

La condición de la unión p53-Mdm2 se puede examinar mediante un método usado convencionalmente por los expertos en la materia para examinar las condiciones de unión entre proteínas (por ejemplo, técnicas inmunológicas, técnicas de resonancia de plasmón de superficie, etc.). Los ejemplos de los métodos para examinar la condición de la unión Mdm2-p53 usando una técnica inmunológica incluyen un método de inmuno-sedimentación y la prueba de inmuno-absorbente enlazado a enzima (ELISA). Un anticuerpo usado en estas técnicas inmunológicas puede ser un anticuerpo anti-Mdm2 y/o un anticuerpo anti-p53 que pueden detectar directamente Mdm2 y/o p53. Cuando Mdm2 y/o p53 se marcan con una etiqueta (por ejemplo, una etiqueta de GST o una etiqueta de histidina) o similares, se puede usar un anticuerpo adecuado para marcación (por ejemplo, un anticuerpo anti-GST o un anticuerpo anti-histidina). Los métodos para examinar la condición de la unión Mdm2-p53 usando una técnica inmunológica se describen por ejemplo en WO 2003/51359, WO 2003/51360, solicitud de patente

de EE. UU. publicada No. 2004/259867 o 2004/259884, y WO 2005/110996. Los métodos para examinar la condición de la unión Mdm2-p53 usando una técnica de resonancia de plasmón de superficie se describen por ejemplo en *Science*, vol. 303, p. 844-848, 2004.

La actividad de ubiquitina ligasa de Mdm2 contra p53 se puede examinar mediante una prueba de ubiquitina ligasa usada convencionalmente por los expertos en la materia. La actividad de ubiquitina ligasa puede ser detectada, por ejemplo, comparando la ubiquitinación de p53 por la enzima de activación de ubiquitina (E1), la enzima de unión de ubiquitina (E2) y la ubiquitina ligasa (E3) (Mdm2) en presencia y en ausencia de un compuesto de prueba (por ejemplo, consultar WO 2001/75145 y WO 2003/76608).

En otra modalidad, el compuesto de la presente invención se puede usar como un inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 porque restaura las funciones de p53 como un factor de transcripción que son suprimidas por Mdm2, inhibiendo la unión de Mdm2 al dominio de activación de transcripción de p53. El inhibidor de supresión de la actividad de transcripción de p53 se puede obtener, por ejemplo, midiendo la concentración de ARNm o la concentración de una proteína cuya transcripción es regulada por p53 (por ejemplo, p21^{Waf1/Cip1}) en presencia o ausencia de un compuesto de prueba, por medio de un método de medición de ARNm (por ejemplo, Northern blot) o un método de medición de proteína (por ejemplo, Western blot), usado convencionalmente por los expertos en la materia, y seleccionando el compuesto de prueba como un inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53, cuando la concentración de ARNm o la concentración de proteína aumenta en presencia del compuesto de prueba, en comparación con la concentración en ausencia del compuesto de prueba. Además, el inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 también puede ser identificado por una prueba

de reportero usando como indicador la actividad de reportero de un gen reportero que incluye un elemento responsivo a p53.

En otra modalidad, el compuesto de la presente invención se puede usar como un inhibidor de la degradación de p53 porque inhibe la ubiquitinación de p53 por Mdm2 y así impide la degradación de p53 en proteasomas. El inhibidor de la degradación de p53 puede ser obtenido, por ejemplo, midiendo la concentración de proteína de p53 en presencia o ausencia de un compuesto de prueba por medio de un método de medición de proteína (por ejemplo, Western blot), usado convencionalmente por los expertos en la materia, y seleccionando el compuesto de prueba como un inhibidor de la degradación de p53 cuando la concentración de proteína aumenta en presencia del compuesto de prueba, en comparación con la concentración en ausencia del compuesto de prueba.

En otra modalidad, el compuesto de la presente invención se puede usar como un agente antitumoral porque normaliza la función de p53 como un gen de restricción del cáncer por inhibición de la unión Mdm2-p53 y/o ubiquitinación de p53 por Mdm2.

La actividad de inhibición del crecimiento celular puede ser examinada mediante los métodos para probar la inhibición del crecimiento usados convencionalmente por los expertos en la materia. La actividad de inhibición del crecimiento celular puede ser determinada, por ejemplo, comparando el crecimiento celular (por ejemplo, células de tumor) en presencia o ausencia de un compuesto de prueba, como se describe en el ejemplo de prueba 2 siguiente. El crecimiento celular se puede examinar usando por ejemplo un sistema de prueba para medir las células vivas. Los ejemplos del método para medir las células vivas incluyen la prueba de captación de [3 H]-timidina, el método de BrdU, la prueba MTT, etc.

Además, la actividad antitumoral *in vivo* se puede examinar mediante

los métodos para probar la actividad antitumoral, usados convencionalmente por los expertos en la materia. La actividad antitumoral *in vivo* de la presente invención puede ser confirmada, por ejemplo, trasplantando varias células de tumor en ratones, ratas o similares; después confirmando el injerto de las células trasplantadas, administrando por vía oral o intravenosa el compuesto de la presente invención a los animales; algunos días o algunas semanas después, se compara el crecimiento del tumor en un grupo al que no se le administró el fármaco con el grupo al que se le administró el compuesto.

Un compuesto de la presente invención se puede usar para el tratamiento de tumores o cáncer, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer del sistema digestivo, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la región de la cabeza/cuello, cáncer de la sangre, cáncer renal, cáncer de la piel (melanoma maligno, etc.), retinoblastoma, tumores testiculares y sarcoma, muy preferiblemente cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, melanoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos tipos de cáncer.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede tener un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y se puede administrar como varias inyecciones, tales como inyección intravenosa, inyección intramuscular e inyección subcutánea, o mediante varios métodos tales como administración oral o administración percutánea. Un vehículo farmacéuticamente aceptable significa un material farmacológicamente aceptable que está implicado en el transporte del compuesto de la presente invención o una composición que contiene el compuesto de la presente invención (por ejemplo, un excipiente, un diluyente, un aditivo, un disolvente, etc.), desde un órgano dado a otro órgano.

Una formulación se puede preparar seleccionando una forma de formulación adecuada (por ejemplo, formulación oral o inyección), dependiendo del método de administración y usando varios métodos usados convencionalmente para preparar una formulación. Los ejemplos de formulaciones orales incluyen tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras, pastillas, soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones oleosas u acuosas, etc. En la administración oral se puede usar el compuesto libre o una forma de sal. Una formulación acuosa se puede preparar formando un aducto ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable, o formando una sal de metal alcalino como sodio. Como una inyección, en la formulación se puede usar un estabilizador, un conservador, un auxiliar de disolución, etc. Después de vaciar en un recipiente una solución que puede contener estos auxiliares y similares, se puede preparar una formulación para usarse como formulación sólida por medio de liofilización o similares. Además, una dosis se puede vaciar en un recipiente, o dos o más dosis se pueden vaciar en un recipiente.

Los ejemplos de formulaciones sólidas incluyen tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras y pastillas. Estas formulaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de aditivos incluyen rellenos, extensores, aglutinantes, agentes desintegradores, agentes promotores de disolución, agentes humectantes de la piel y lubricantes, y estos se pueden seleccionar y mezclar según se requiera para preparar una formulación.

Los ejemplos de formulaciones líquidas incluyen soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Estas formulaciones líquidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de aditivos incluyen agentes de suspensión y emulsionantes, y estos se seleccionan y se mezclan según se requiera para

preparar una formulación.

El compuesto de la presente invención se puede usar en el tratamiento del cáncer en mamíferos, en particular en humanos. La dosis y el intervalo de administración se pueden seleccionar convenientemente dependiendo del sitio de la enfermedad, la estatura del paciente, su peso corporal, sexo o historia médica, de acuerdo con el criterio del médico. Cuando se administra el compuesto de la presente invención a un humano, la escala de dosis es de aproximadamente 0.01 a 500 mg/kg de peso corporal por día, de preferencia aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se le administra a un humano una vez al día, o la dosis se divide de dos a cuatro veces, y la administración se repite a un intervalo apropiado. Además, a juicio del médico, si fuera necesario, la dosis diaria puede rebasar la dosis anteriormente mencionada.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con un agente antitumoral adicional. Los ejemplos del mismo incluyen antibióticos antitumorales, constituyentes de planta antitumorales, BRMs (modificadores de la respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos de direccionamiento molecular, y otros agentes antitumorales.

Más específicamente, los ejemplos de agentes alquilantes incluyen: agentes alquilantes como mostaza de nitrógeno, N-óxido de mostaza de nitrógeno y clorambucilo; agentes alquilantes de aziridina tales como carboquona y tiotepa; agentes alquilantes de epóxido tales como dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes alquilantes de nitrosourea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorozotocina y ranimustina; y busulfan, improsulfan tosilato y dacarbazina.

Los ejemplos de varios antagonistas metabólicos incluyen:

antagonistas metabólicos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y tioinosina; antagonistas metabólicos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y enocitabina; y antagonistas metabólicos del ácido fólico tales como metotrexato y trimetrexato.

Los ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen: antibióticos antitumorales de antraciclina tales como mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorrubicina, aclarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorrubicina y epirubicina; y cromomicina A3 y actinomicina D.

Los ejemplos de constituyentes de planta antitumorales incluyen: alcaloides de la vinca tales como vindesina, vincristina y vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; y epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.

Los ejemplos de BRMs incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.

Los ejemplos de hormonas incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinilestradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.

Los ejemplos de vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A.

Los ejemplos de anticuerpos antitumorales y fármacos de direccionamiento molecular incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib y sorafenib.

Los ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalan, L-asparaginasa, aceglatona, sizofiran, picibanil, procarbazona, pipobroman, neocarzinostatina, hidroxiurea, ubenimex y krestina.

La presente invención también incluye un método para prevenir y/o tratar el cáncer, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

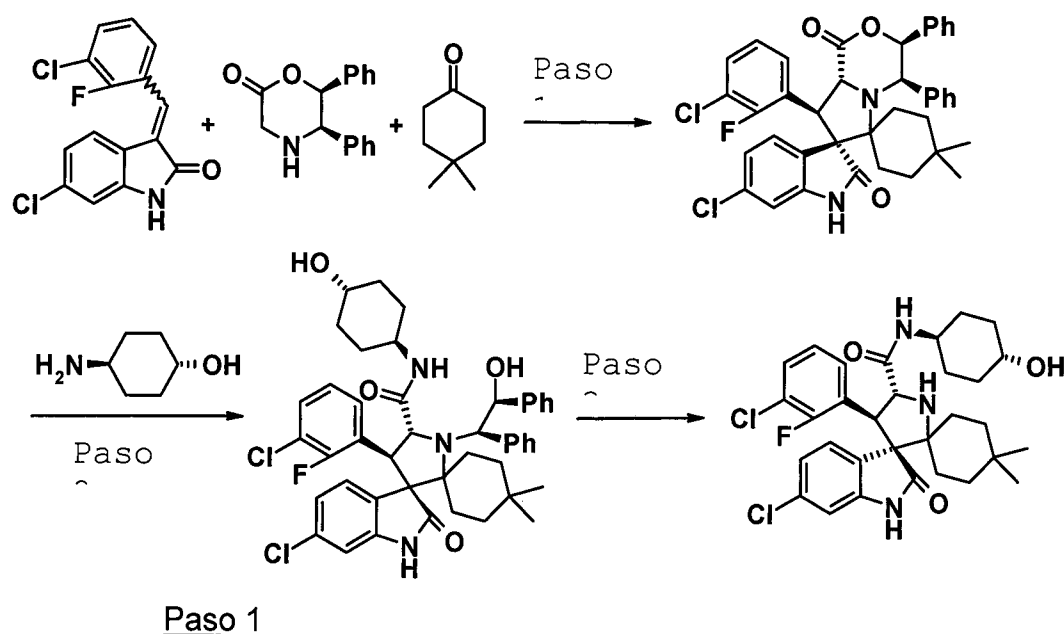
La presente invención también incluye el uso de un compuesto de la presente invención, una sal, o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento.

A continuación, la presente invención se explicará específicamente haciendo referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos y no se deben considerar de forma limitativa. Además, los reactivos, disolventes y materiales iniciales de la especificación se pueden obtener fácilmente de fuentes de suministro disponibles comercialmente, a menos que se especifique de otra manera.



EJEMPLOS

EJEMPLO 1



(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo-[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

A una solución en tolueno (20 ml) de (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2006/091646) (616 mg, 2.00 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó (5R,6S)-5,6-difenilmorfolin-2-ona (506 mg, 2.00 mmol), 4,4-dimetilciclohexanona (252 mg, 2.00 mmol) y tamices moleculares de 4A (polvo) (2 g), y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a 70°C durante 5 días. Después de enfriar, el material insoluble se separó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 6:1 (v/v)], para dar 194 mg (14%) del compuesto del título como un sólido amorfo.

amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.19 (3H, s), 0.52 (3H, s), 0.94-1.00 (3H, m), 1.29-1.41 (3H, m), 1.80 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.27 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07-7.26 (11H, m), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, t, $J = 6.4$ Hz).

Paso 2

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

A una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (194 mg, 0.29 mmol) se le agregó trans-4-aminociclohexanol (167 mg, 1.45 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 días. Después de enfriarla, se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 $\rightarrow$ 30:1 (v/v)], para dar 230 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.51-0.57 (1H, m), 0.85-0.89 (5H, m), 1.05 (3H, s), 1.29-1.35 (6H, m), 1.69-1.71 (3H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.26-2.42 (2H, m), 2.90 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.43-3.46 (2H, m), 3.73-3.74 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 5.55 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.41 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.64 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.00-7.03 (2H, m), 7.09-7.11 (4H, m), 7.19-7.20 (5H, m), 7.36 (1H, s), 7.42 (2H, s).

Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-



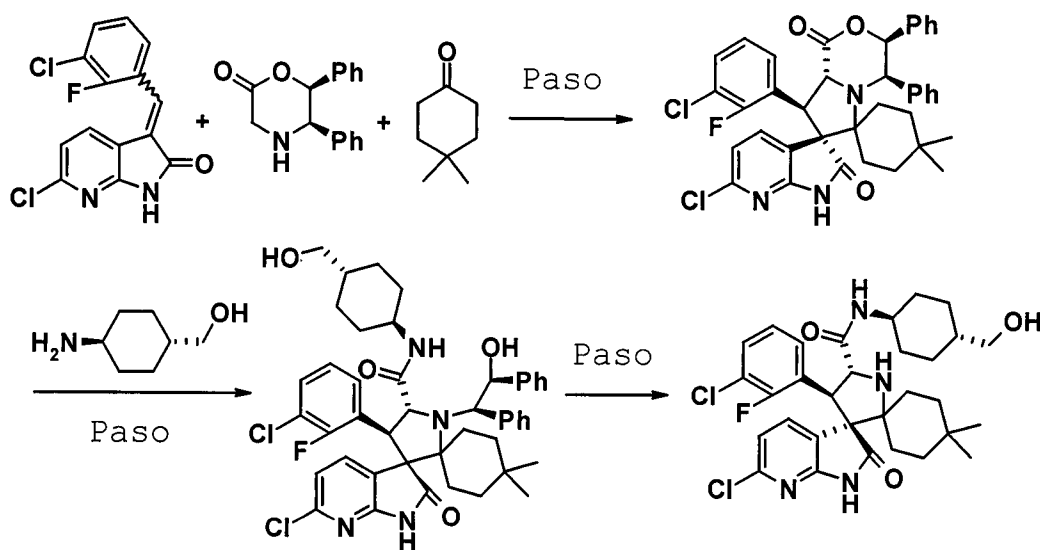
hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (230 mg, 0.29 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y agua (3 ml), se le agregó nitrato de cerio (IV) diamonio (318 mg, 0.58 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó carbonato de potasio (160 mg, 1.16 mmol) y la mezcla resultante se agitó y luego el material insoluble se separó por filtración a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 30:1 → 20:1 (v/v)], para dar 90 mg (53%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.06-1.23 (2H, m), 1.25-1.44 (5H, m), 1.48-1.63 (2H, m), 1.71-2.06 (7H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 588 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 2



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-1',2''(1''H)-diona

A una solución en tolueno (80 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1 (2.67 g, 8.60 mmol), se le agregó (5R,6S)-5,6-difenilmorfolin-2-ona (2.62 g, 10.3 mmol), 4,4-dimetilciclohexanona (1.30 g, 10.3 mmol) y sulfato de cobre anhidro (16.4 g, 103 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse, el material insoluble se separó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 6:1 (v/v)], para dar 5.1 g (90%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.20 (3H, s), 0.55 (3H, s), 0.90-1.08 (3H, m), 1.21-1.32 (1H, m), 1.33-1.47 (2H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.36 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 7.06-7.24 (10H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.74-7.83 (1H, m), 9.00 (1H, s).

Paso 2

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (260 mg, 0.39 mmol) y (trans-4-aminociclohexil)metanol (100 mg, 0.77 mmol) se usaron como materiales

iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 260 mg (83%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 799 (M + H)⁺.

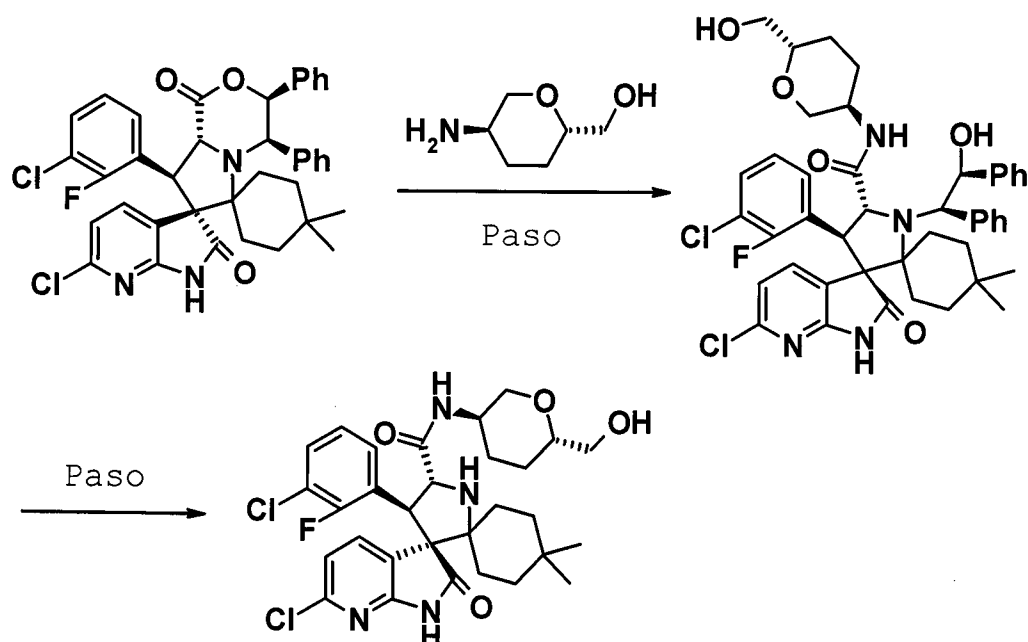
Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (260 mg, 0.33 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 63 mg (33%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.71 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.04-1.10 (2H, m), 1.20-1.32 (5H, m), 1.45-1.46 (1H, m), 1.56-1.59 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.85-2.01 (5H, m), 3.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.55-3.57 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.68 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.59 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 7.8, 2.3 Hz).

MS (ESI) m/z: 603 (M + H)⁺.

EJEMPLO 3**Paso 1**

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 2 (670 mg, 1.00 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (262 mg, 2.0 mmol) se usaron como materiales iniciales, y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 200 mg (25%) del compuesto del título como un sólido amorfo pardo claro.

MS (ESI) m/z: 801 (M + H)⁺.

Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-

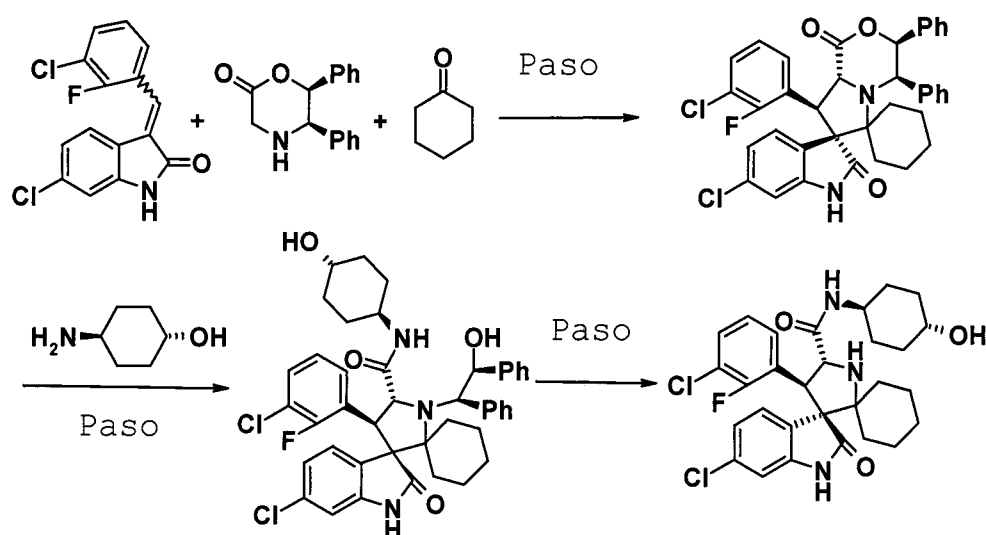
dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (200 mg, 0.25 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 77 mg (51%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.71 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.16-1.20 (2H, m), 1.36-1.45 (2H, m), 1.58-1.61 (3H, m), 1.71-1.84 (4H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 3.15 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.36-3.39 (1H, m), 3.49 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 605 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 4



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c]-[1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

Como material inicial se usó ciclohexanona (0.25 ml, 2.40 mmol) y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 1, para dar 900 mg (70%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15-1.32 (8H, m), 2.01 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.45 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.61 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.88 (1H, d, J = 2.9 Hz), 5.36 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.76 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.05-7.23 (11H, m), 7.42 (1H, s), 7.75 (1H, t, J = 6.6 Hz).

Paso 2

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (320 mg, 0.50 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 228 mg (60%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.49-0.53 (1H, m), 0.82-0.90 (3H, m), 1.28-1.30 (4H, m), 1.58-1.62 (2H, m), 1.80-1.90 (6H, m), 2.09 (1H, t, J = 11.4 Hz), 2.16-2.23 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.43-3.45 (2H, m), 3.72-3.73 (1H, m), 4.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.90 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.18 (1H, s), 6.41 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00-7.03 (2H, m), 7.10 (4H, q, J = 7.6 Hz), 7.17 (3H, t, J = 3.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.34 (1H, s), 7.43 (2H, br s).

Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

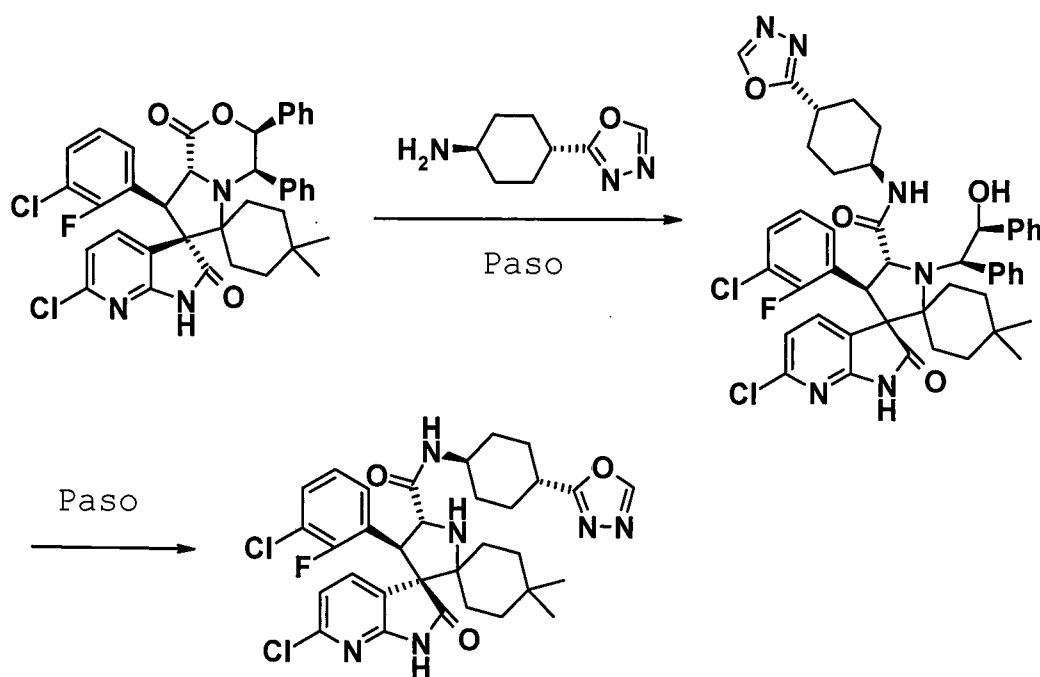
El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (228 mg, 0.30 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo

1, para dar 76 mg (45%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.88-0.97 (2H, m), 1.05-1.08 (1H, m), 1.29-1.43 (5H, m), 1.54-1.59 (2H, m), 1.64-1.79 (3H, m), 1.87-1.99 (5H, m), 3.56-3.58 (2H, m), 4.50 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 6.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 560 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 5



Paso 1

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

A una solución en metanol (6 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 2 (3.42 g, 4.82 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución en metanol (18 ml) del compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 3 (3.61 g, 21.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo

calentamiento a 60°C durante 2 días. Después de enfriarse, se le agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [diclorometano:metanol = 99:1 → 49/1 (v/v)], para dar 3.26 g del compuesto del título como una mezcla de isómeros.

MS (ESI) m/z: 837 (M + H)⁺.

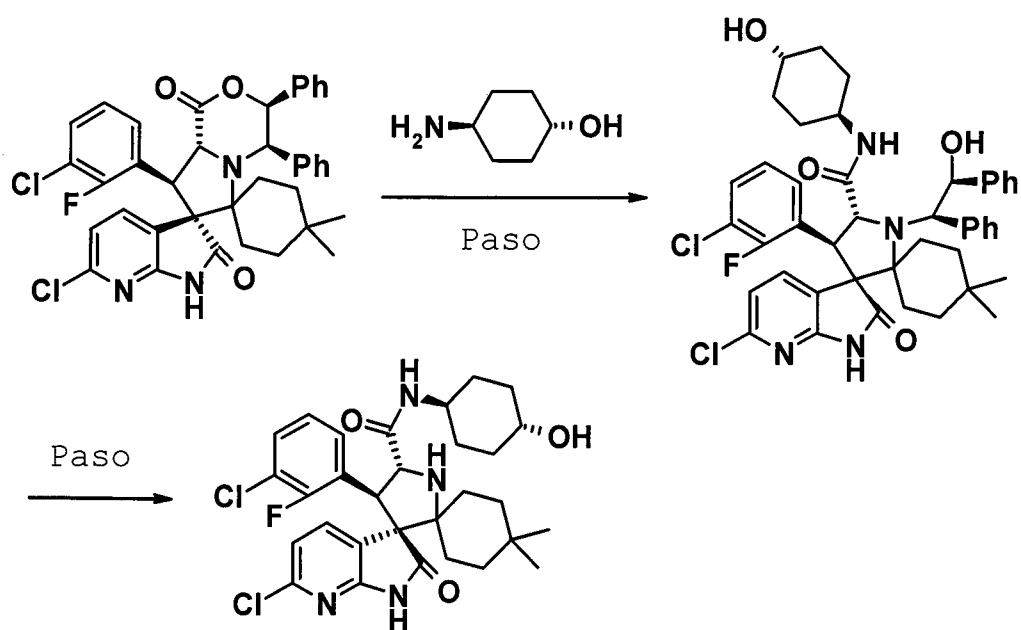
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (3.26 g, 3.89 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 1.00 g (31%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.71 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.14-1.28 (2H, m), 1.30-1.44 (3H, m), 1.46-1.61 (2H, m), 1.62-1.81 (5H, m), 2.09-2.29 (4H, m), 2.91-2.99 (1H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14-7.19 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.5, 2.3 Hz), 7.85 (1H, s), 8.33 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 641 (M + H)⁺.

EJEMPLO 6

Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 2 (335 mg, 0.50 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 160 mg (40%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.55-0.59 (1H, m), 0.87 (3H, s), 0.95-1.01 (1H, m), 1.05 (3H, s), 1.25-1.44 (6H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.29-2.33 (2H, m), 2.82 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.45 (1H, s), 3.70-3.73 (3H, m), 4.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.54 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.85 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.56 (1H, s), 5.67 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.77 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03-7.05 (2H, m), 7.14-7.24 (9H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.48 (1H, s).

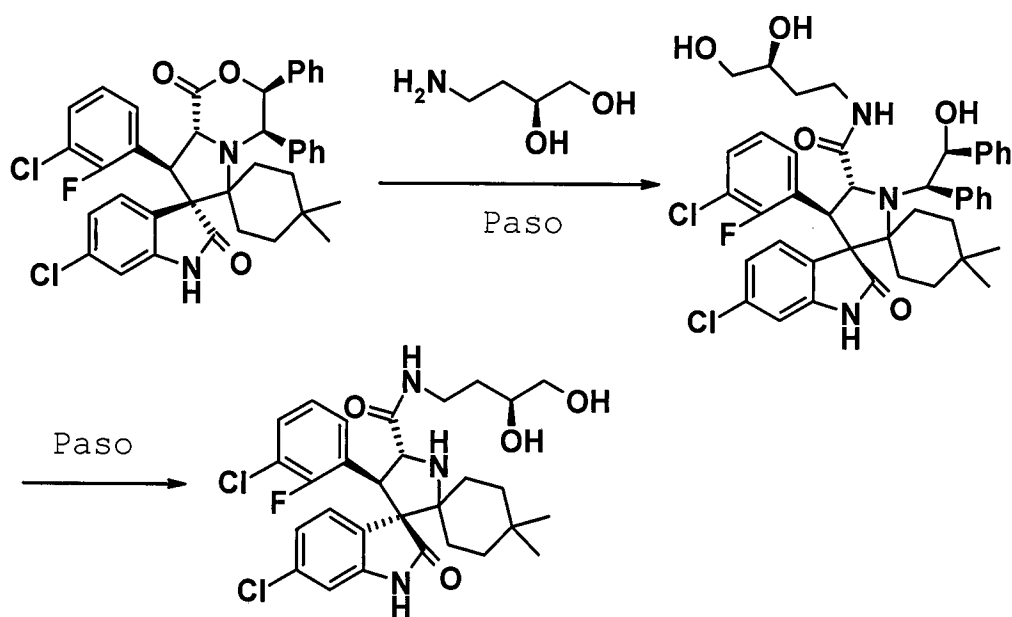
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (160 mg, 0.20 mol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 30 mg (25%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.71 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.25 (2H, m), 1.26-1.43 (5H, m), 1.51-1.63 (2H, m), 1.64-2.02 (7H, m), 3.49-3.64 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.68 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.54-7.62 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 2.6 Hz).

MS (ESI) m/z: 589 (M + H)⁺.

EJEMPLO 7Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3S)-3,4-dihidroxibutil]-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 1 (1.01 g, 1.51 mmol) y (2S)-4-aminobutano-1,2-diol (WO 2007/011162) (475 mg, 4.53 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 644 mg (55%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

MS (ESI) m/z: 774 (M + H)⁺.

Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3S)-3,4-dihidroxibutil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

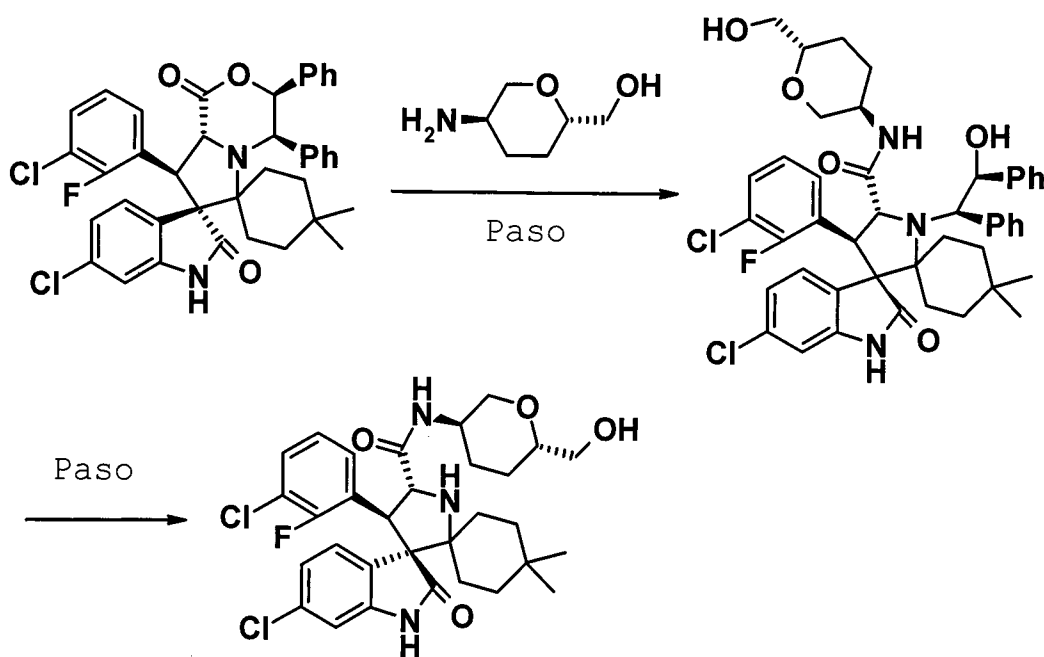
El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (644 mg, 0.83 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo

1, para dar 330 mg (67%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.58 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.94 (1H, td, $J = 13.9, 4.3$ Hz), 1.09 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.18 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 1.30-1.63 (5H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.19-3.32 (3H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 4.38 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 4.49 (2H, dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (1H, td, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.98 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 10.50 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 578 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 8



Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 1 (164 mg, 0.24 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (79.0 mg, 0.49 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que

en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 92.5 mg del compuesto del título como una mezcla de isómeros.

MS (ESI) m/z: 800 (M + H)⁺.

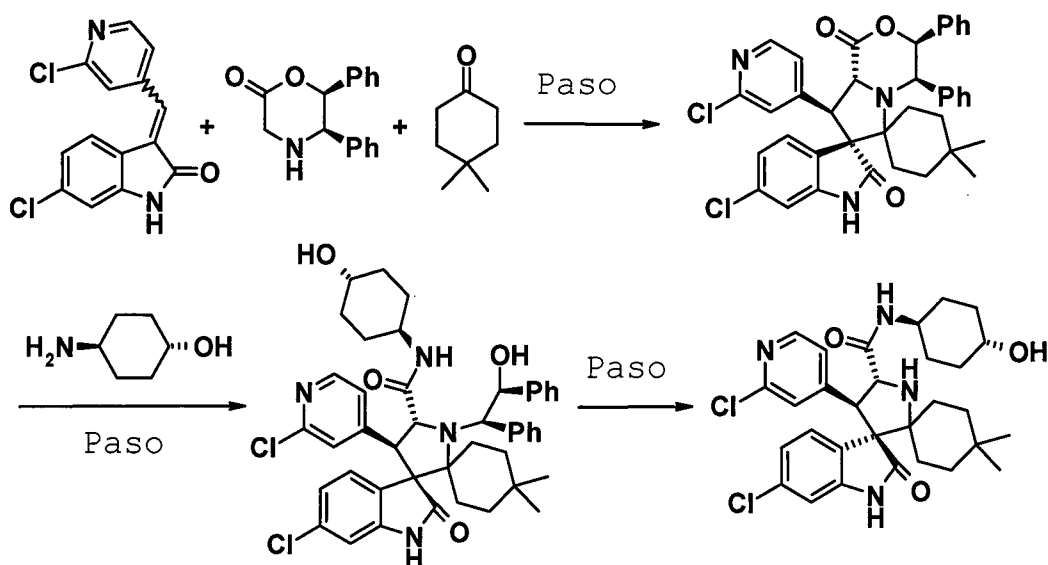
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (92.5 mg, 0.12 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 28.1 mg (19%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.27 (3H, m), 1.32-1.39 (1H, m), 1.41-1.79 (6H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 3.12 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.40-3.46 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.06-4.11 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.88-6.93 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.47-7.55 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 604 (M + H)⁺.

EJEMPLO 9**Paso 1**

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c]-[1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

A una solución en tetrahidrofurano (30 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 4 (873 mg, 3.00 mmol), (5R,6S)-5,6-difenilmorfolin-2-ona (760 mg, 3.00 mmol) y 4,4-dimetilciclohexanona (379 mg, 3.00 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0.038 ml, 0.30 mmol) y tamices moleculares de 4A (polvo) (3 g), y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a 70°C durante 7 días. Después de enfriarse, el material insoluble se separó por filtración a través de celite y el filtrado se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1 (v/v)], para dar 1.18 g (60%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.54 (3H, s), 0.67 (3H, s), 0.80-0.92 (1H, m), 1.15-1.41 (4H, m), 1.71-1.82 (1H, m), 1.82-1.94 (1H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 4.42 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 6.60-6.68 (2H, m), 6.78-6.84 (2H, m), 6.85-6.89 (1H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.06-7.31 (9H, m), 7.47 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

Paso 2

(4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (195 mg, 0.30 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 184 mg (80%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

MS (ESI) m/z : 767 ($M + H$) $^+$.

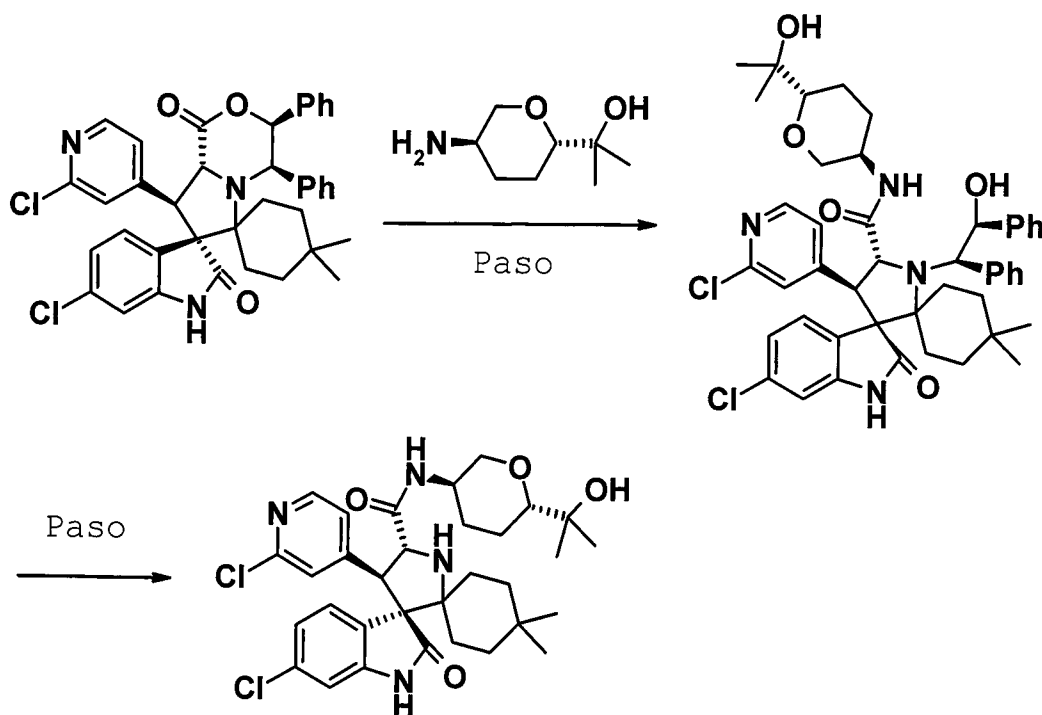
Paso 3

(3'R,4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (184 mg, 0.24 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 81 mg (59%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.13-1.19 (2H, m), 1.33-1.41 (5H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.76-1.78 (3H, m), 1.95-1.99 (4H, m), 3.58-3.60 (2H, m), 4.21 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 575 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 10**Paso 1**

(4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

A una solución en 2-propanol (4 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 9 (195 mg, 0.30 mmol), se le agregó el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 5 (159 mg, 1.00 mmol) y trietilamina (0.14 ml, 1.00 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a 70°C durante 4 días. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 40:1 (v/v)], para dar 98 mg (40%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 811 (M + H)⁺.

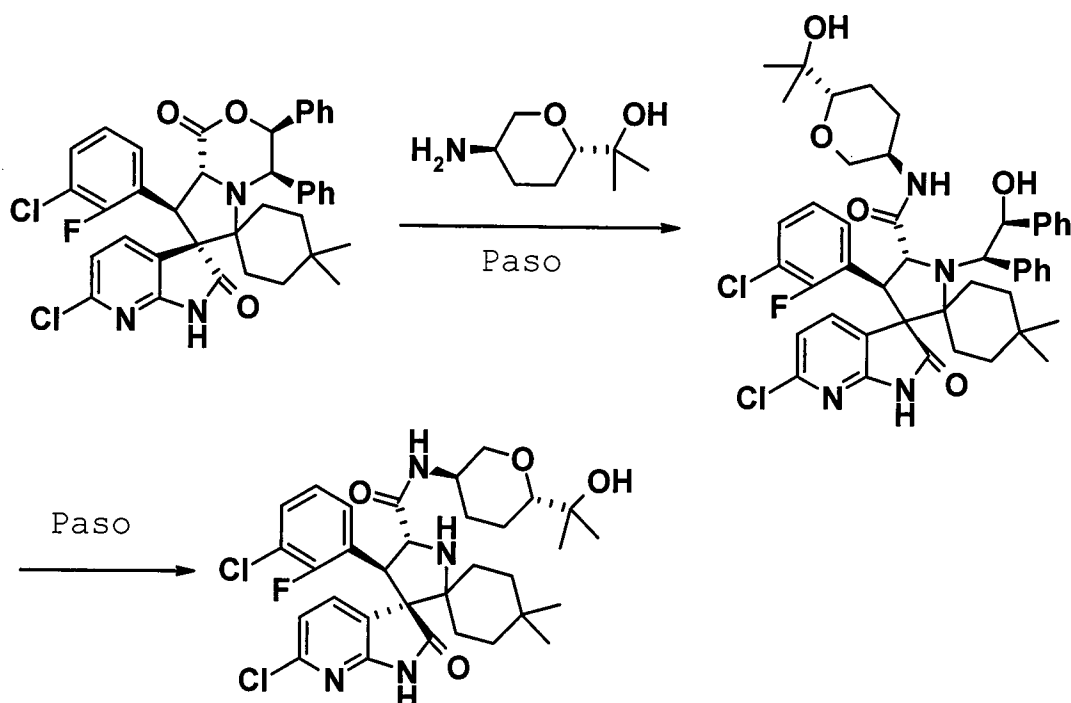
Paso 2

(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

A una solución en acetonitrilo (10 ml) /agua (3 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (98 mg, 0.12 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó nitrato de cerio (IV) diamonio (132 mg, 0.24 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó carbonato de potasio (65 mg, 0.48 mmol) y el material insoluble se separó por filtración a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en cloroformo (9 ml) y metanol (1 ml), se le agregó gel de sílice (980 mg), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se separó por filtración y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (cloroformo), para dar 39 mg (53%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.14-1.16 (9H, m), 1.31-1.34 (1H, m), 1.48-1.58 (3H, m), 1.77-1.79 (3H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 2.06-2.08 (1H, m), 3.11-3.16 (2H, m), 3.74-3.75 (1H, m), 3.98-4.01 (1H, m), 4.23 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 615 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 11**Paso 1**

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletíl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

A una solución en tetrahidrofurano (6.0 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 2 (201 mg, 0.30 mmol), bajo enfriamiento con hielo y bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó trimetilaluminio (2.0 mol/l, solución en n-hexano, 0.5 ml, 1.00 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 5 (159 mg, 1.00 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. Después de enfriarse, se le agregó ácido clorhídrico 1N, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó

sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 50:0 → 30:1 (v/v)], para dar 56 mg (22%) del compuesto del título como un sólido amorfo púrpura.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.08-1.14 (6H, m), 1.23-1.34 (2H, m), 1.38-1.70 (5H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.20-2.41 (4H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m), 5.37 (1H, s), 5.52-5.57 (1H, m), 6.56-6.64 (1H, m), 6.78 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.16-7.25 (8H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.64 (1H, s).

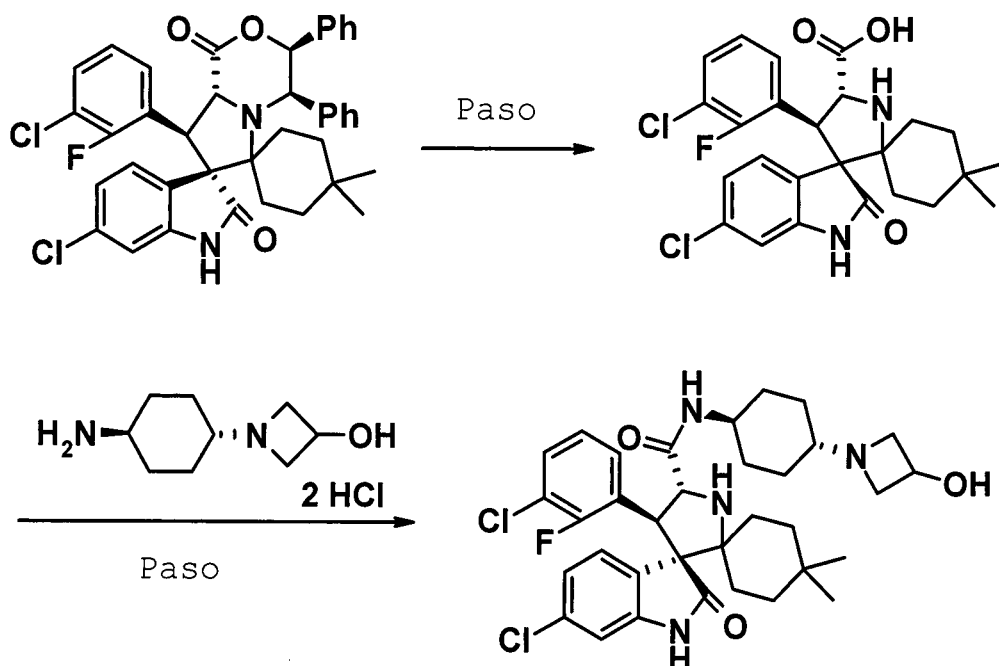
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (56 mg, 0.067 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 30 mg (70%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.71 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.39 (9H, m), 1.43-1.90 (8H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 633 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 12**Paso 1**

Acido (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxílico

A una solución en metanol (250 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 1 (15.7 g, 23.4 mmol), se le agregó una solución de hidróxido de sodio 1N (50 ml, 50 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse la mezcla de reacción, se le agregó metanol (500 ml) y agua (200 ml) y luego la mezcla resultante se neutralizó agregando ácido clorhídrico 1N (50 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se le agregó nitrato de cerio (IV) diamonio (26.9 g, 49.1 mmol) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y después se le agregó carbonato de potasio (13.6 g, 98.3 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más. El material insoluble se separó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa acuosa se sometió adicionalmente a extracción con cloroformo:metanol [5:1 (v/v)]; las capas orgánicas se combinaron y el producto se

secó sobre sulfato de sodio anhidro; luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó para dar 6.54 g (57%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.75 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.26-1.36 (1H, m), 1.39-1.45 (1H, m), 1.46-1.54 (1H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.74-1.83 (1H, m), 1.94-2.00 (1H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 4.50-4.98 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.60-7.65 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 491 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

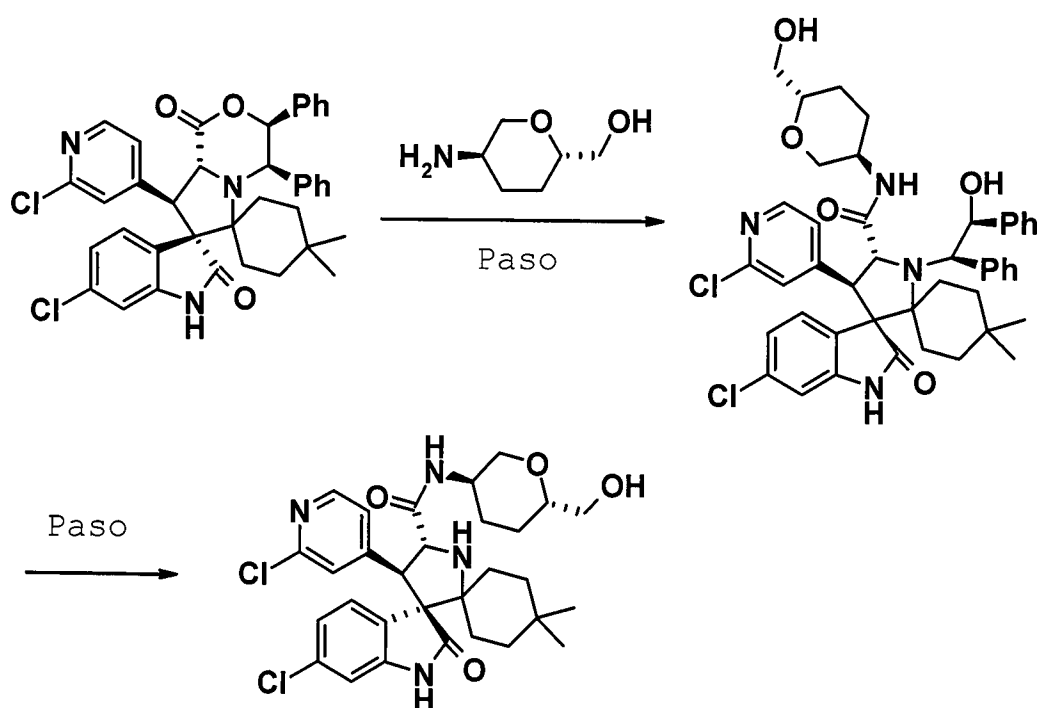
(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)ciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

A una solución en N,N -dimetilformamida (5 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (246 mg, 0.50 mmol), se le agregó el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 13 (146 mg, 0.60 mmol), trietilamina (0.14 ml, 1.00 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0.55 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (105 mg, 0.55 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 70:1 (v/v)], y el producto purificado obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se agitó a 60°C durante 24 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 150 mg (47%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.71 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.06-1.39 (7H, m), 1.53-1.63 (1H, m), 1.75-2.03 (7H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.53-3.62 (1H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 6.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 643 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 13



Paso 1

(4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 9 (195 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (131 mg, 1.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que

en el paso 1 del ejemplo 10, para dar 233 mg (99%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.07-1.19 (1H, m), 1.21-1.32 (1H, m), 1.35-1.54 (2H, m), 1.58-1.76 (3H, m), 1.89-1.98 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.20-2.37 (2H, m), 2.51 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.43-3.61 (3H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 3.84-3.97 (1H, m), 4.12 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.66-4.78 (1H, m), 4.84-4.91 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 5.50-5.57 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.71-6.76 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.08-7.18 (4H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.39-7.47 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

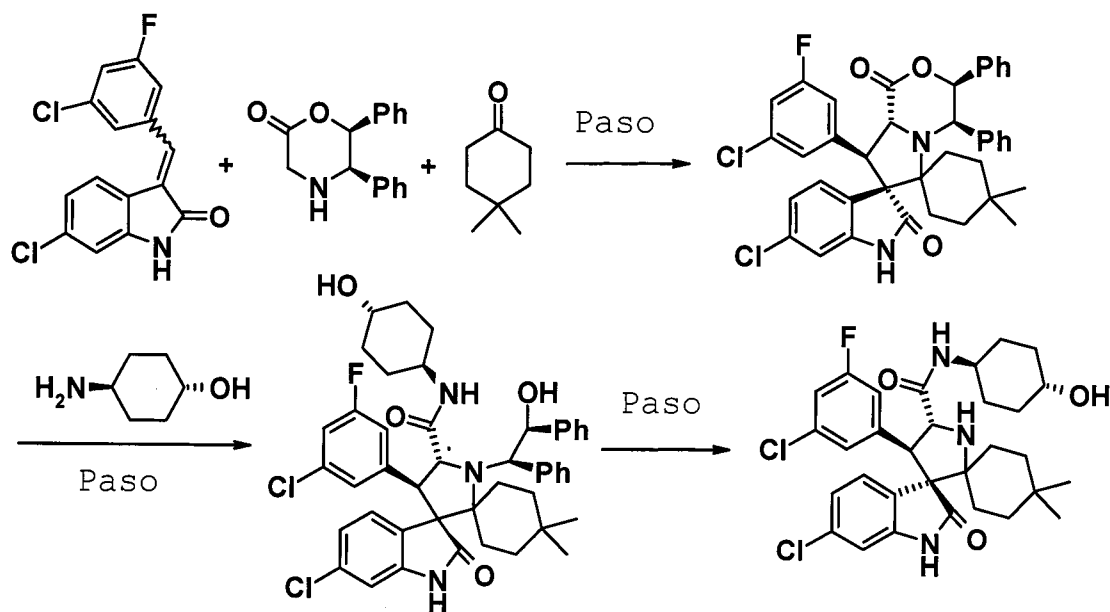
Paso 2

(3'R,4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (233 mg, 0.30 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 10, para dar 90 mg (52%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.17-1.19 (2H, m), 1.31-1.33 (1H, m), 1.41-1.62 (4H, m), 1.75-1.79 (4H, m), 2.05 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.18 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.37-3.41 (1H, m), 3.50 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.77-3.81 (1H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 4.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 587 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 14**Paso 1**

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6"-Cloro-8'-(3-cloro-5-fluorofenil)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indolo]-1',2"(1"H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6 (1.55 g, 5.00 mmol) se usó y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 2.03 g (61%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.48 (3H, s), 0.64 (3H, s), 0.83-0.92 (1H, m), 1.11-1.29 (3H, m), 1.33-1.41 (1H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.73 (2H, dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz), 6.79 (2H, dt, $J = 8.4, 2.9$ Hz), 6.85-6.93 (4H, m), 7.09-7.18 (5H, m), 7.21-7.28 (3H, m), 7.44 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 669 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

(4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.01 g, 1.51 mmol) se usó y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 0.75 g (63%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

MS (APCI) m/z : 784 ($M + H$)⁺.

Paso 3

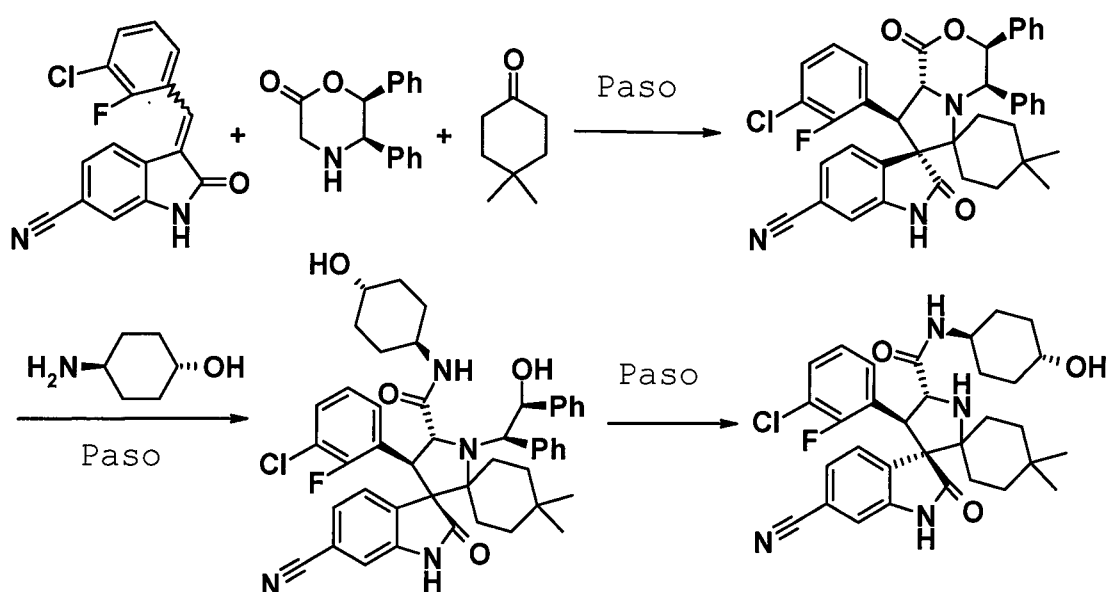
(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-(trans-4-hidrox ciclohexil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (0.72 g, 0.92 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 213 mg (40%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.08-1.41 (8H, m), 1.49-1.62 (2H, m), 1.70-1.82 (3H, m), 1.87-2.02 (4H, m), 3.51-3.65 (2H, m), 4.17 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.84-6.89 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 588 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 15



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-8'-(3-Cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-1',2''-dioxo-3',4'-difenil-1'',2'',3',4',8',8a'-hexahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indol]-6''-carbonitrilo

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 7 (869 mg, 3.00 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 49 mg (2%) del compuesto del título como un sólido pardo negruzco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.22 (3H, s), 0.53 (3H, s), 0.91-1.09 (3H, m), 1.21-1.28 (1H, m), 1.32-1.45 (2H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.40 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.77 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.09-7.28 (12H, m), 7.68 (1H, s), 7.84 (1H, t, J = 6.6 Hz).

Paso 2

(4'S,5'R)-4'-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6''-ciano-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (49 mg, 0.074 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 46 mg (80%) del compuesto del título como un aceite pardo negruzco.

MS (APCI) m/z: 775 (M + H)⁺.

Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-4'-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6''-ciano-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

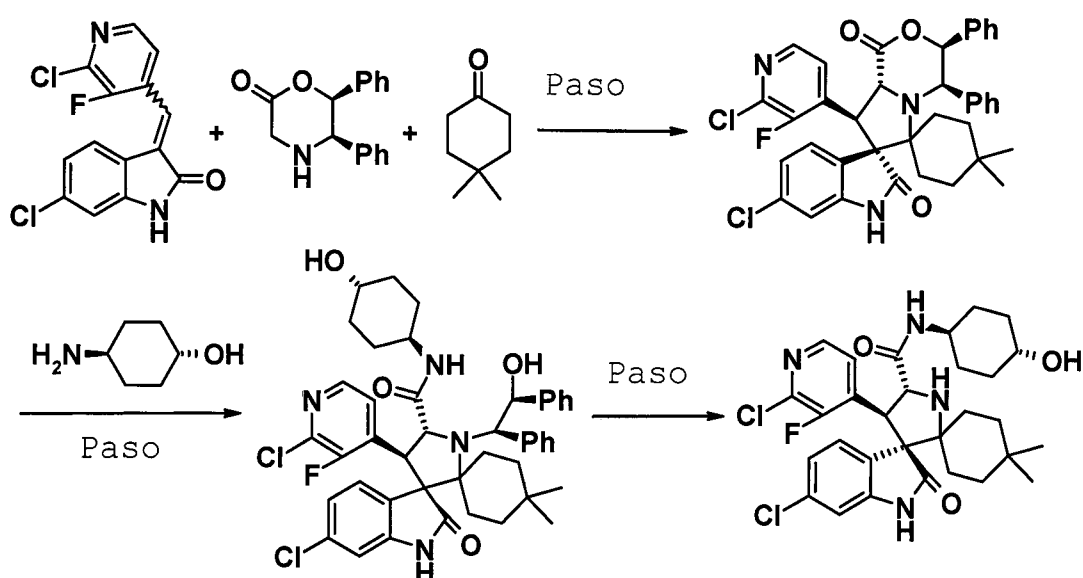
El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (46 mg, 0.06 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo

1, para dar 21 mg (62%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.09-1.17 (1H, m), 1.18-1.24 (1H, m), 1.30-1.44 (5H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 1.87-2.02 (5H, m), 3.55-3.66 (2H, m), 4.55 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.02 (1H, br s), 7.04 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.64 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 579 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 16



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 8 (1.86 g, 6.00 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 3.39 g (84%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.21 (3H, s), 0.53 (3H, s), 0.89-1.08 (3H, m), 1.28-1.43 (3H, m), 1.73-1.81 (1H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 4.58 (1H, d, $J =$

11.0 Hz), 4.86 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 6.72-6.77 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04-7.17 (6H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.79 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (APCI) m/z: 670 (M + H)⁺.

Paso 2

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (671 mg, 1.00 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 730 mg (93%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 785 (M + H)⁺.

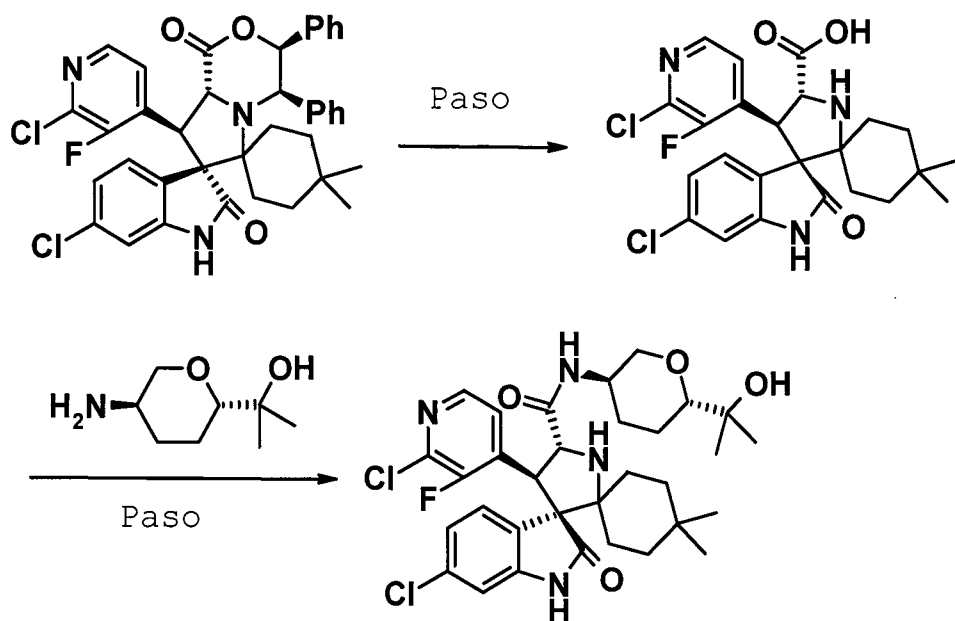
Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (710 mg, 0.90 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 14, para dar 357 mg (67%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.09-1.24 (2H, m), 1.28-1.42 (5H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 1.74-1.82 (3H, m), 1.85-2.02 (4H, m), 3.51-3.65 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.66 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 589 (M + H)⁺.

EJEMPLO 17**Paso 1**

Acido (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 16 (630 mg, 0.94 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y agua (4 ml), se le agregó carbonato de potasio (130 mg, 0.94 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 85°C durante 16 horas. Después de enfriarse, se le agregó sulfato de magnesio anhidro (113 mg, 0.94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el ácido (4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxílico (650 mg, 100%) como un sólido amorfo de color anaranjado pálido [MS (ESI) m/z: 688 (M+H)⁺]. El ácido carboxílico obtenido (650 mg, 0.94 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y agua (8 ml), se le agregó nitrato de cerio (IV) diamonio (1.55 g, 2.82 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura

durante 30 minutos. Se le agregó carbonato de potasio (780 mg, 5.64 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El material insoluble se separó por filtración a través de celite, luego el filtrado se concentró bajo presión reducida y al residuo obtenido se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 20:1 → 4:1 (v/v)], para dar 152 mg (33%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.74 (3H, s), 0.9 (3H, s), 1.29-1.44 (2H, m), 1.48-1.58 (2H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.11 (1H, ddd, J = 14.0, 14.0, 4.0 Hz), 2.43-2.53 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.32 (1H, d, J = 10.3 Hz), 6.84 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 2.3 Hz), 7.75 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 492 (M + H)⁺.

Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

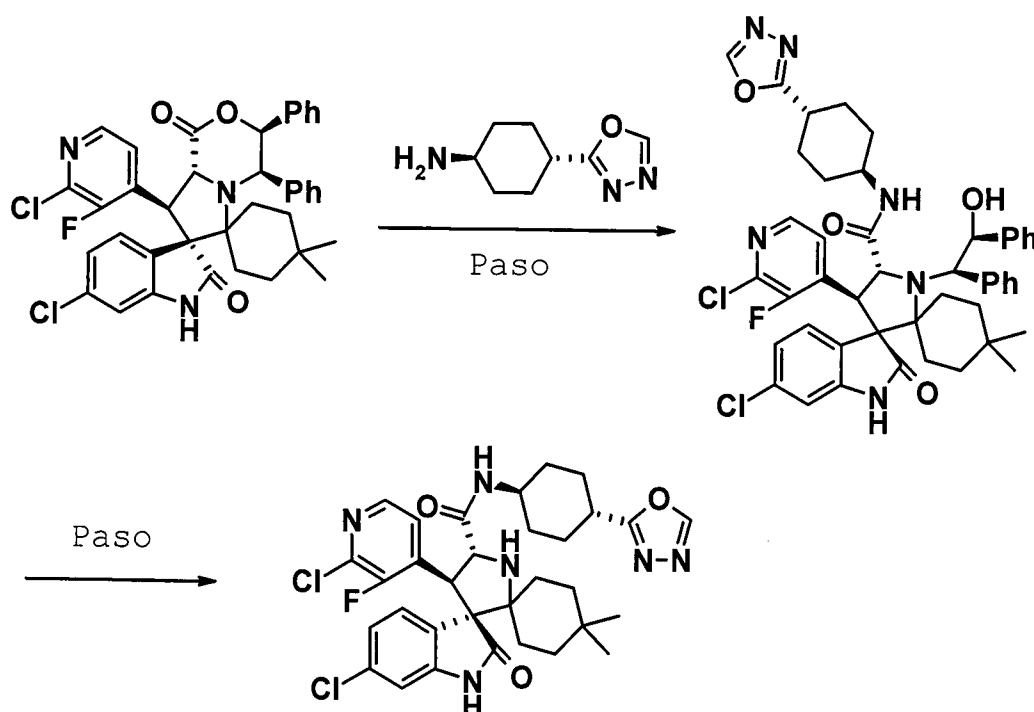
El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (70 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 5 (34 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 38 mg (42%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.24 (8H, m), 1.29-1.39 (1H, m), 1.44-1.63 (4H, m), 1.74-1.88 (4H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 9.2

Hz), 4.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.75-6.78 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 633 (M + H)⁺.

EJEMPLO 18



Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 16 (180 mg, 0.27 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 3 (154 mg, 0.92 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 134 mg del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 837 (M + H)⁺.

Paso 2

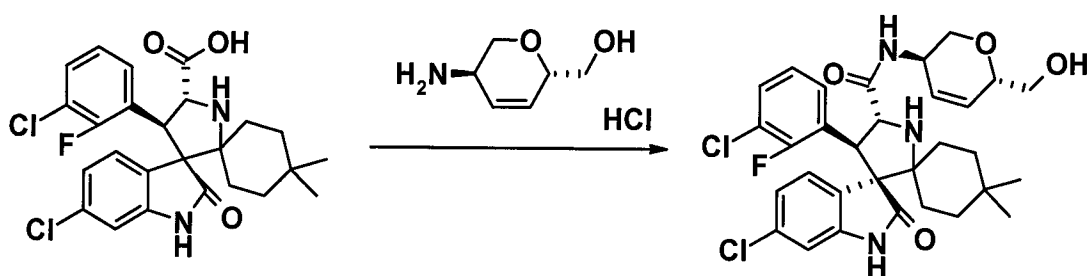
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (134 mg, 0.16 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 73 mg (44%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.27 (2H, m), 1.31-1.44 (3H, m), 1.45-1.54 (2H, m), 1.58-1.82 (5H, m), 2.10-2.29 (4H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.18-3.44 (1H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.66 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 641 (M + H)⁺.

EJEMPLO 19



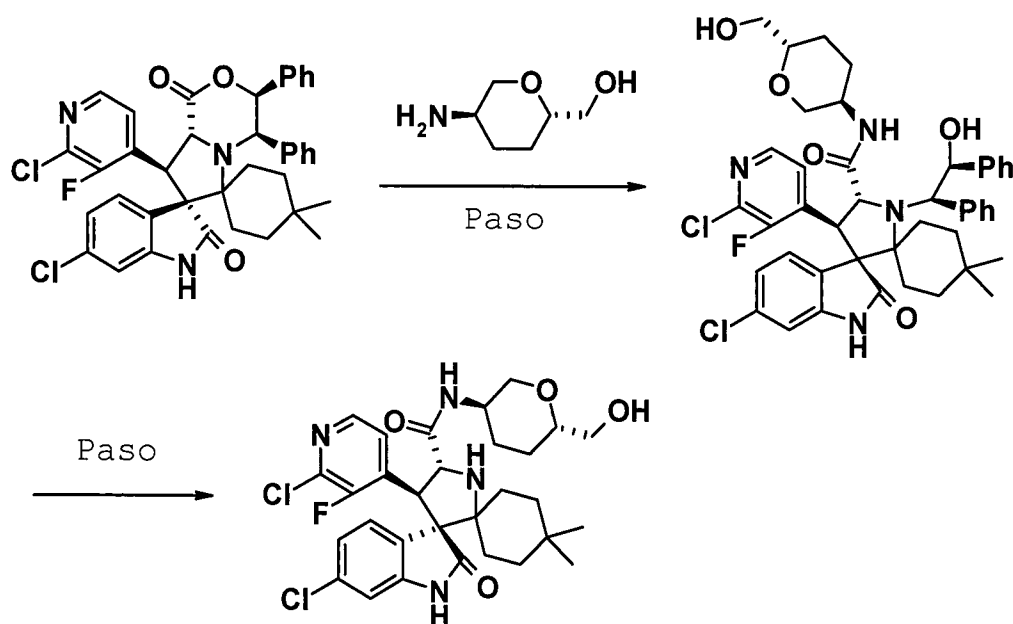
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (60 mg, 0.12 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 9, se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 59 mg (81%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.13-1.21 (2H, m), 1.29-1.35 (1H, m), 1.47-1.67 (3H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 2.00 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.26 (1H, br s), 3.48 (1H, dd, $J = 11.2, 6.3$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 11.4, 4.8$ Hz), 4.25-4.29 (1H, m), 4.45-4.52 (2H, m), 4.70 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.84 (1H, dt, $J = 10.3, 1.7$ Hz), 5.90 (1H, dt, $J = 10.0, 2.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.51 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 602 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 20



Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

A una solución en metanol (4 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 16 (268 mg, 0.40 mmol) se le agregó el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (131 mg, 1.00 mmol) y trietilamina (0.14 ml, 1.00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 días. Después de



enfriarse, se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 30:1 (v/v)], para dar 288 mg (89%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.12-1.18 (1H, m), 1.26-1.29 (1H, m), 1.41-1.48 (2H, m), 1.58-1.68 (5H, m), 2.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 2.22-2.32 (2H, m), 2.61 (1H, t, J = 10.5 Hz), 2.83 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.26 (1H, s), 3.48-3.51 (1H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 3.63 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.82-3.84 (1H, m), 3.89-3.91 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.86 (1H, s), 4.97-5.01 (2H, m), 5.53 (1H, s), 6.40 (1H, t, J = 4.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.04-7.07 (1H, m), 7.12-7.13 (4H, m), 7.21-7.23 (3H, m), 7.42 (2H, s), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.0 Hz).

Paso 2

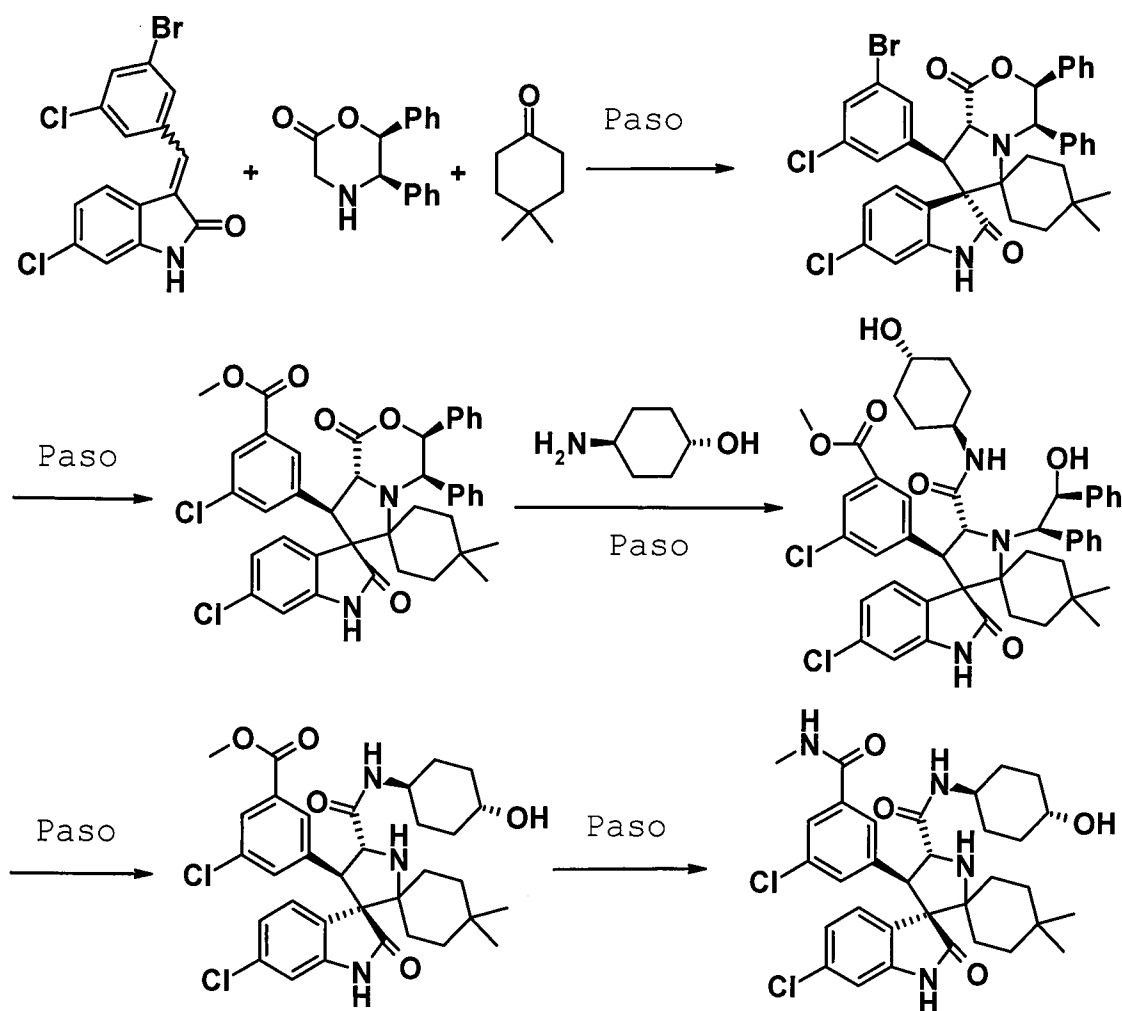
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (288 mg, 0.36 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 140 mg (65%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.15-1.21 (2H, m), 1.33-1.35 (1H, m), 1.43-1.48 (1H, m), 1.56-1.59 (3H, m), 1.76-1.79 (4H, m), 2.06 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.17 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.37-3.40 (1H, m), 3.49 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.77-3.80 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 9.8, 3.9 Hz), 4.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.05-7.07 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.65 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z : 605 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 21



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-8'-(3-Bromo-5-clorofenil)-6"-cloro-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indolo]-1',2"(1"H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 10 (4.25 g, 11.5 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 3.44 g (41%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.49 (3H, s), 0.65 (3H, s), 0.83-0.93 (1H, m), 1.12-1.29 (3H, m), 1.34-1.44 (1H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.14-2.25 (1H,

m), 4.39 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.80 (1H, d, J = 3.7 Hz), 5.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.62-6.68 (1H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 6.79-6.85 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.07-7.19 (6H, m), 7.20-7.25 (3H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 7.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 729 (M + H)⁺.

Paso 2

3-Cloro-5-[(3'S,4'R,8'R,8a'R)-6"-cloro-4,4-dimetil-1',2"-dioxo-3',4'-difenil-1",2",3',4',8',8a'-hexahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c]-[1,4]oxazin-7',3"-indol]-8'-il]benzoato de metilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (3.14 g, 4.30 mmol) se disolvió en sulfóxido de dimetilo (40 ml) y se le agregó metanol (40 ml), trietilamina (0.71 ml, 5.16 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) en diclorometano (351 mg, 0.43 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a 90°C durante 2 días bajo una atmósfera de monóxido de carbono. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)], para dar 0.40 g (13%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (FAB) m/z: 709 (M + H)⁺.

Paso 3

3-Cloro-5-{(4'R,5'R)-6"-cloro-5'-[(trans-4-hidroxiciclohexil)-carbamoil]-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-4'-il]benzoato de metilo

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (312 mg, 0.44 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 302 mg (83%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS (FAB) m/z: 824 (M + H)⁺.

Paso 4

3-Cloro-5-[(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-5'-[(trans-4-hidroxiciclohexil)-carbamoil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-4'-il]benzoato de metilo

El compuesto obtenido en el paso 3 anterior (301 mg, 0.37 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, bajo enfriamiento con hielo, para dar 104 mg (45%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.11-1.55 (10H, m), 1.59-1.80 (2H, m), 1.93-2.06 (4H, m), 3.26 (1H, s), 3.60-3.75 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.63 (1H, br s), 7.72-7.77 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 628 (M + H)⁺.

Paso 5

(3'R,4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-[3-cloro-5-(metilcarbamoil)fenil]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

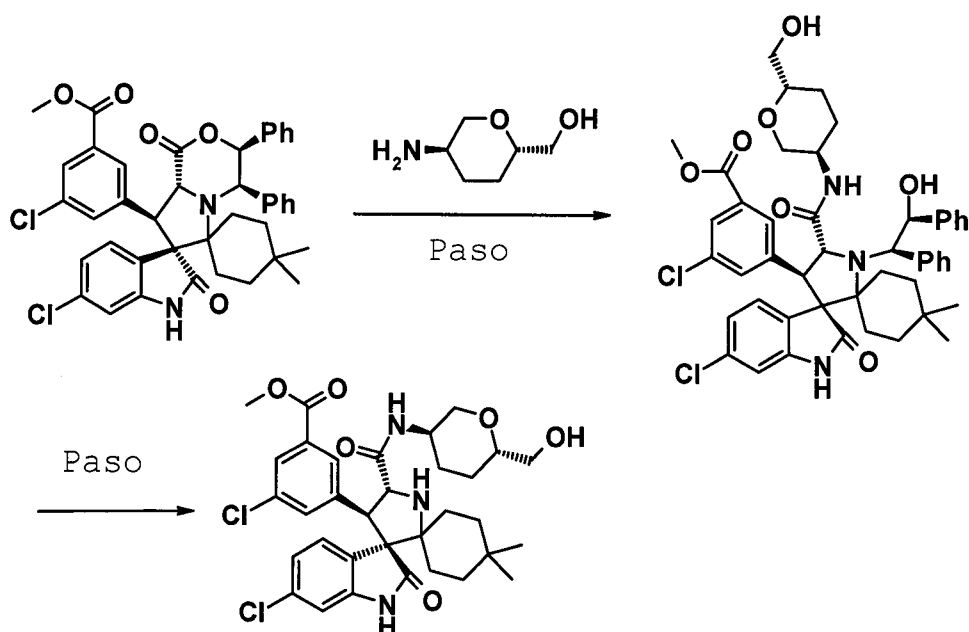
A una solución en metanol (4 ml) del compuesto obtenido en el paso 4 anterior (81 mg, 0.13 mmol) se le agregó una solución de hidróxido de sodio 1N (0.19 ml, 0.19 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó agregando ácido clorhídrico 1N y luego la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó diclorometano (4 ml), luego se le agregó clorhidrato de metilamina (26 mg, 0.39 mmol), trietilamina (0.11 ml, 0.77 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (74 mg, 0.39 mmol), y la mezcla resultante se

agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH [metanol:acetato de etilo = 5:95 (v/v)], para dar 42 mg (52%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.69 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.08-1.24 (2H, m), 1.27-1.45 (5H, m), 1.48-1.63 (2H, m), 1.72-1.85 (3H, m), 1.87-2.02 (4H, m), 2.85 (3H, s), 3.51-3.67 (2H, m), 4.21 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53-7.56 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 627 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 22



Paso 1

1,5-Anhidro-2-[(4'R,5'R)-6"-cloro-4'-[3-cloro-5-(metoxycarbonil)-fenil]-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-

dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il}carbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

A una solución en sulfolano (9 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo 21 (1.27 g, 1.79 mmol) se le agregó el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (253 mg, 2.20 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a 70°C durante 28 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)], para dar 511 mg (34%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS (FAB) m/z: 840 (M + H)⁺.

Paso 2

1,5-Anhidro-2-[(3'R,4'R,5'R)-6''-cloro-4'-[3-cloro-5-(metoxycarbonil)fenil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il}carbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

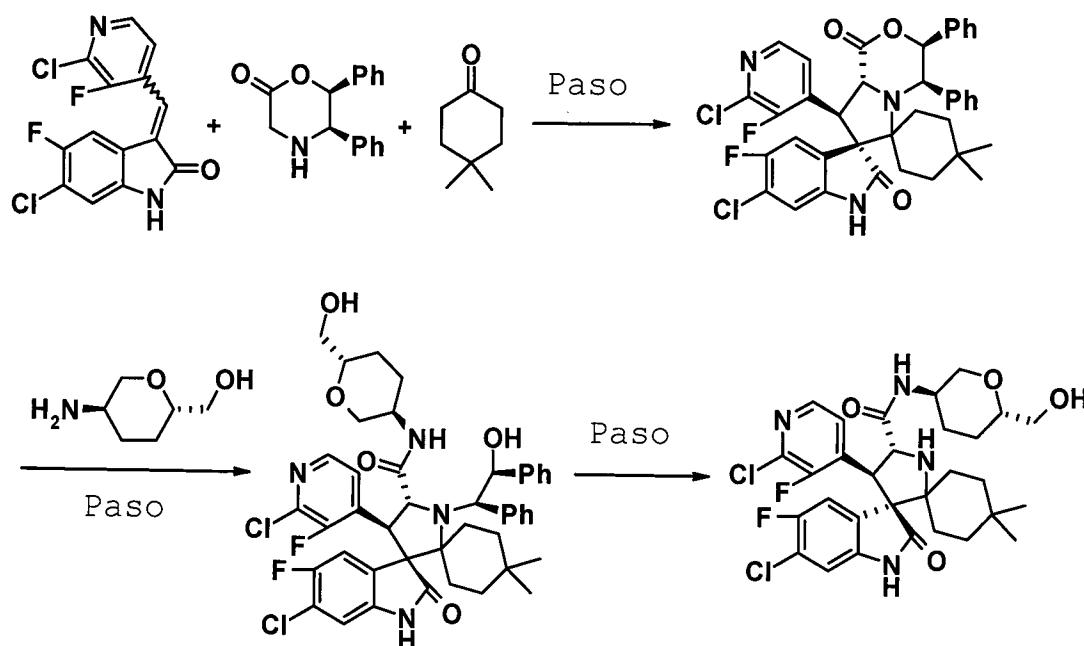
El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (498 mg, 0.592 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 252 mg (66%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.69 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.23 (2H, m), 1.26-1.49 (2H, m), 1.50-1.68 (3H, m), 1.71-1.87 (4H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.92-4.00 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.69 (1H, m), 7.70-7.74 (1H, m).

94

MS (ESI) m/z: 644 (M + H)⁺.

EJEMPLO 23



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 11 (981 mg, 3.0 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.20 g (58%) del compuesto del título como un sólido rosa pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.22 (3H, s), 0.55 (3H, s), 0.97-1.00 (3H, m), 1.29-1.38 (3H, m), 1.74 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.27 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.58 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.83 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.26 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.74 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.05-7.07 (3H, m), 7.11-7.16 (3H, m), 7.21-7.22 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 5.0 Hz).

Paso 2

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (275 mg, 0.40 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (131 mg, 1.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 22, para dar 205 mg (62%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 819 (M + H)⁺.

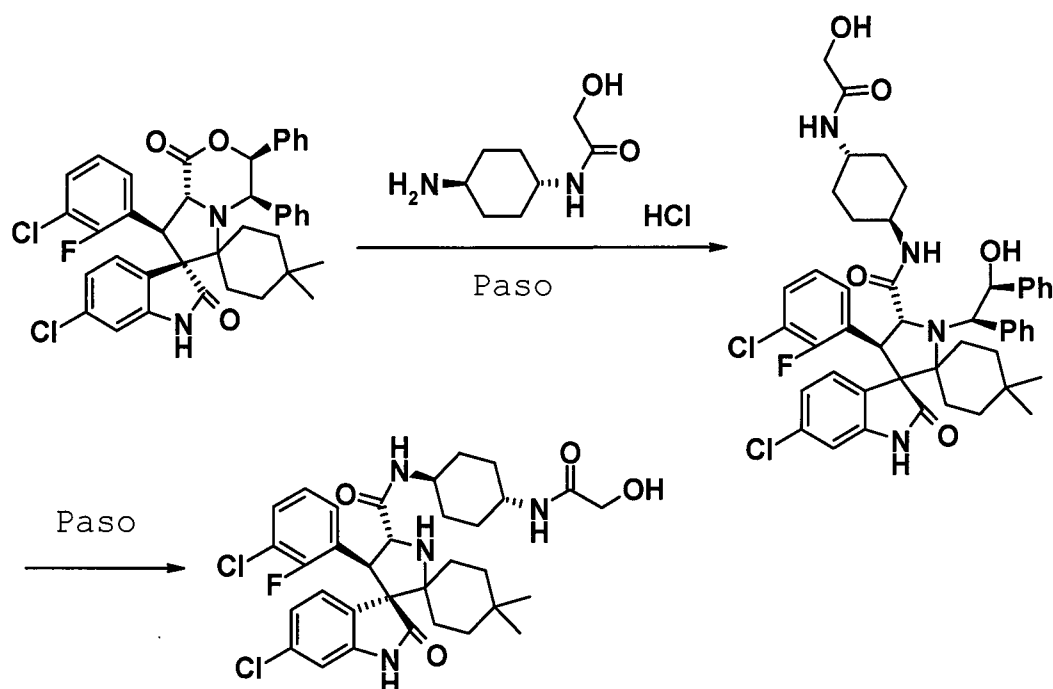
Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (205 mg, 0.25 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 73 mg (57%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.70 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.12-1.22 (2H, m), 1.38-1.46 (2H, m), 1.57-1.63 (3H, m), 1.71-1.84 (4H, m), 2.07 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.17 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 11.0, 5.0 Hz), 3.50 (2H, d, J = 5.0 Hz), 3.74-3.82 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 4.55 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.83 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 623 (M + H)⁺.

EJEMPLO 24**Paso 1**

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-{trans-4-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 1 (150 mg, 0.22 mmol) y clorhidrato de N-(trans-4-aminociclohexil)-2-hidroxiacetamida (331 mg, 1.23 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 58 mg (31%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (ESI) m/z: 841 (M + H)⁺.

Paso 2

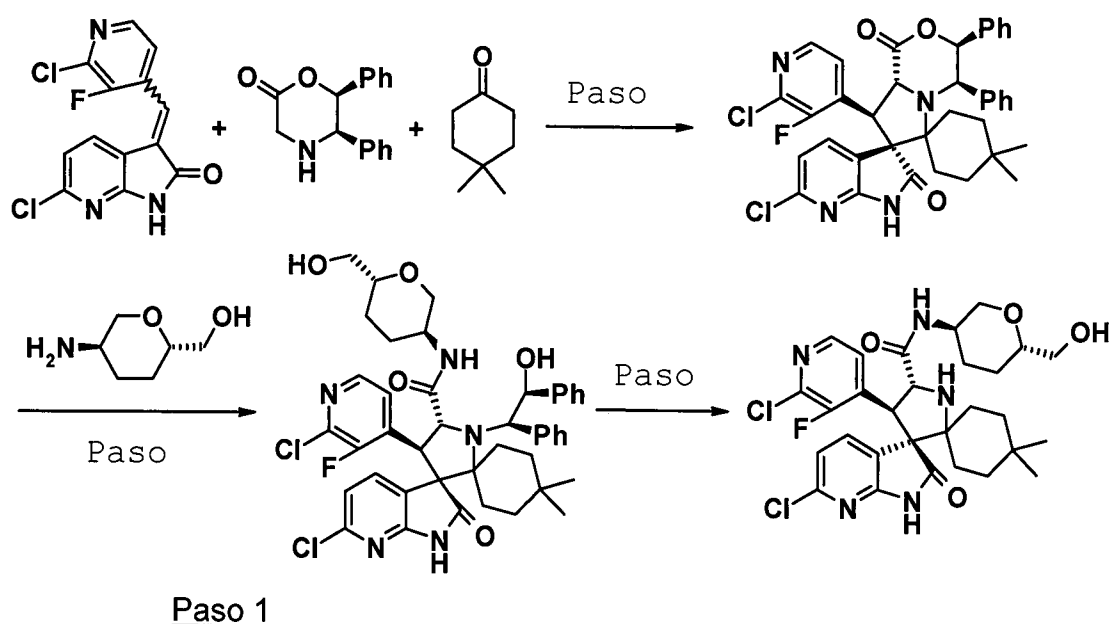
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-{trans-4-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (58 mg, 0.07 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 18 mg (40%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.07-1.65 (10H, m), 1.74-2.03 (6H, m), 3.55-3.81 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.49 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.57-7.65 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 645 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 25



(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 12 (1.46g, 4.71 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.90 g (60%) del compuesto del título como un sólido rojo pálido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.21 (3H, s), 0.55 (3H, s), 0.93-1.07

(3H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 1.33-1.42 (2H, m), 1.72-1.79 (1H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.84 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.29 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.71-6.75 (2H, m), 7.04-7.08 (3H, m), 7.09-7.18 (3H, m), 7.19-7.25 (3H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 4.6 Hz).

Paso 2

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (204 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (120 mg, 0.91 mmol) se usaron como materiales iniciales, y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 136 mg del compuesto del título como un sólido amorfo de color rojo pardusco de una mezcla de isómeros.

MS (ESI) m/z: 802 (M + H)⁺.

Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

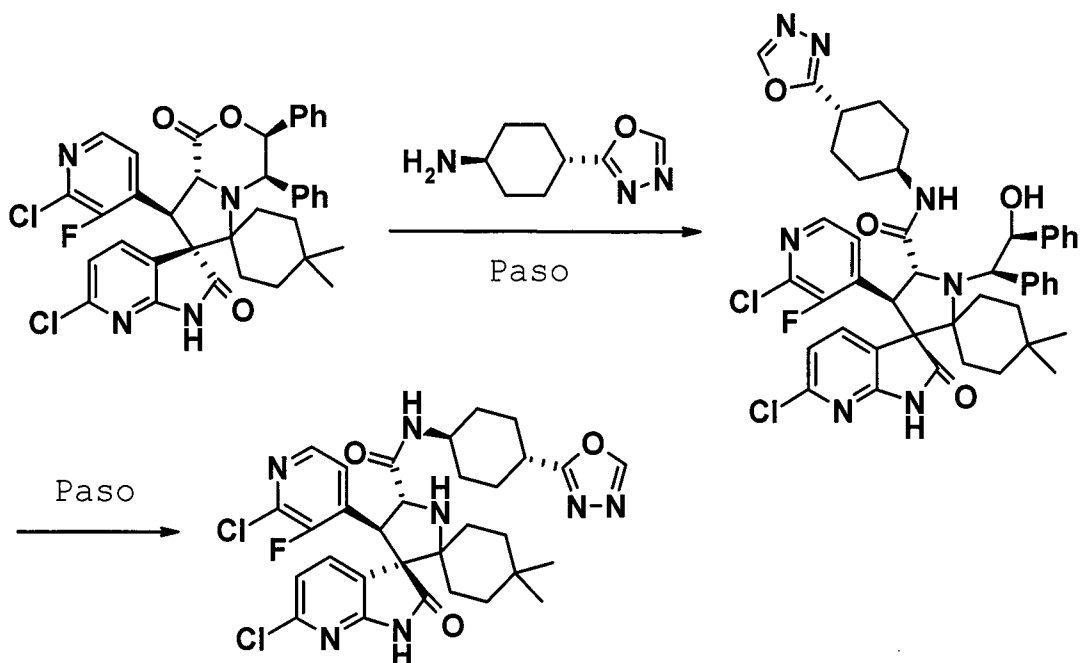
El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (136 mg, 0.17 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 59 mg (32%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.13-1.28 (2H, m), 1.33-1.76 (8H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 3.13 (1H, t, J = 10.9 Hz), 3.39-3.47 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.59-3.66 (1H, m), 3.84-3.94 (1H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.40

(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.5, 2.3 Hz), 7.97 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 5.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 606 (M + H)⁺.

EJEMPLO 26



Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 25 (202 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 3 (176 mg, 1.05 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 142 mg del compuesto del título como un sólido amorfo pardo.

MS (ESI) m/z: 838 (M + H)⁺.

Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-

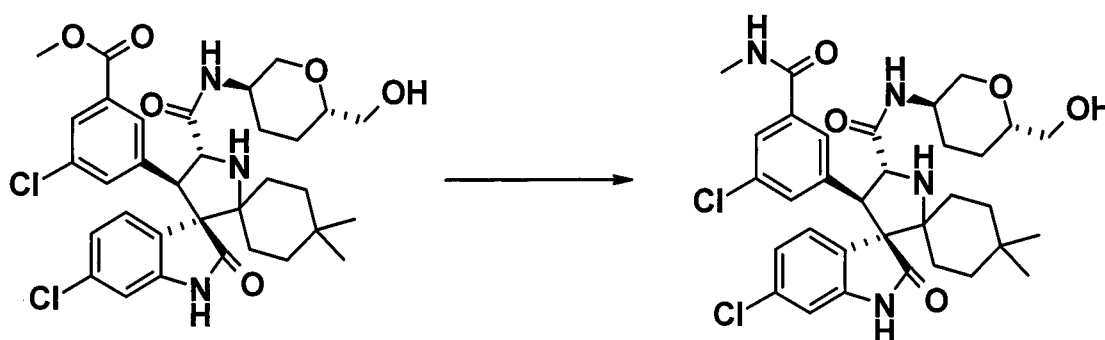
[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (142 mg, 0.17 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 72 mg (37%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.14-1.29 (2H, m), 1.31-1.44 (3H, m), 1.46-1.55 (2H, m), 1.57-1.82 (5H, m), 2.09-2.29 (4H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.17-3.40 (1H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.47 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.30-8.38 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 642 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 27



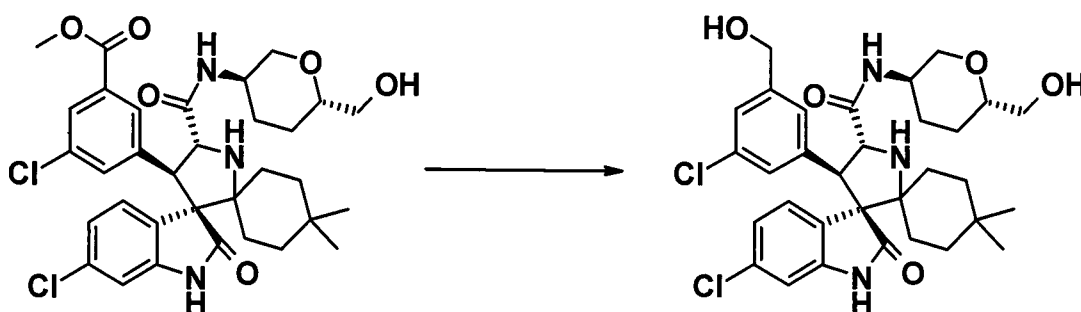
1,5-Anhidro-2-[(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-4'-[3-cloro-5-(metilcarbamoil)fenil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-il]carbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo 22 (82 mg, 0.13 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 5 del ejemplo 21, para dar 31 mg (37%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.69 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.24 (2H, m), 1.26-1.38 (1H, m), 1.38-1.49 (1H, m), 1.49-1.66 (3H, m), 1.70-1.86 (4H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.12-3.21 (1H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.49 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.73-3.83 (1H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52-7.57 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 643 (M + H)⁺.

EJEMPLO 28



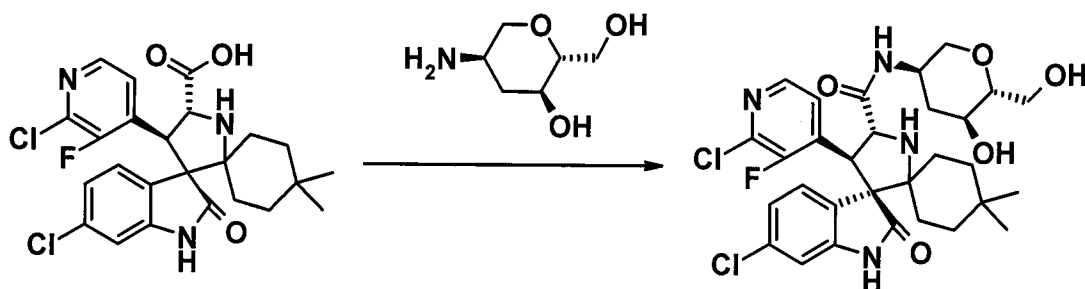
(3'R,4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-[3-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

A una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo 22 (107 mg, 0.17 mmol), a temperatura ambiente, se le agregó gradualmente borohidruro de litio (26 mg, 1.25 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [metanol:acetato de etilo = 1:9 (v/v)], para dar 69 mg (68%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.04-1.24 (2H, m), 1.26-1.49 (2H, m), 1.50-1.65 (3H, m), 1.68-1.87 (4H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 3.06-3.20 (1H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 3.46-3.51 (2H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 7.03-7.15 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 616 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 29



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,5S,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

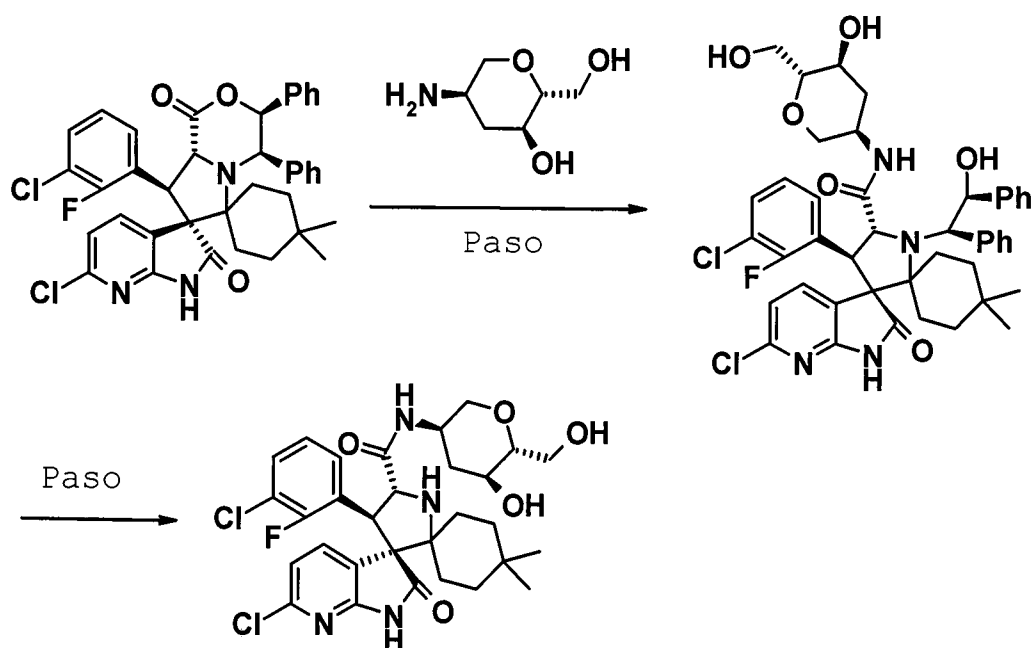
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 14 (39 mg, 0.27 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 68 mg (67%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.10-1.27 (4H, m), 1.36-1.79 (5H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.55 (1H, br s), 3.04-3.13 (1H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.68-3.90 (3H, m), 3.95-4.07 (2H, m), 4.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.05-7.10 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.47-7.60 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

193

MS (ESI) m/z: 621 (M + H)⁺.

EJEMPLO 30



Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,5S,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 2 (170 mg, 0.25 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 14 (145 mg, 0.98 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 100 mg (50%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (ESI) m/z: 815 (M-H)⁻.

Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5S,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-

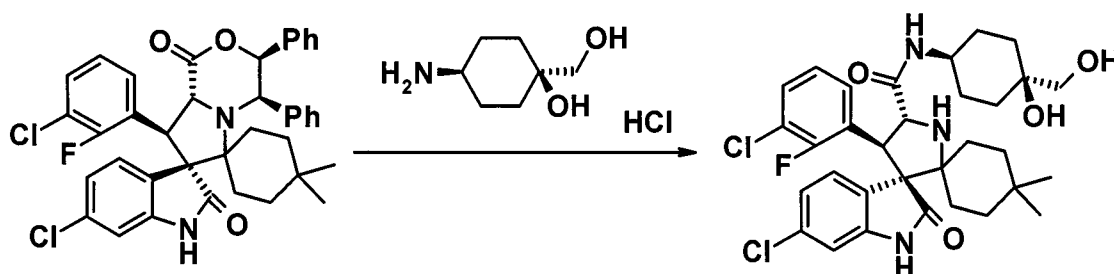
dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (99 mg, 0.12 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 44 mg (58%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.28 (3H, m), 1.35-1.81 (6H, m), 2.31-2.56 (2H, m), 3.03-3.12 (1H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.68-3.90 (3H, m), 3.94-4.08 (2H, m), 4.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14-7.21 (1H, m), 7.43-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz), 7.88 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 621 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 31



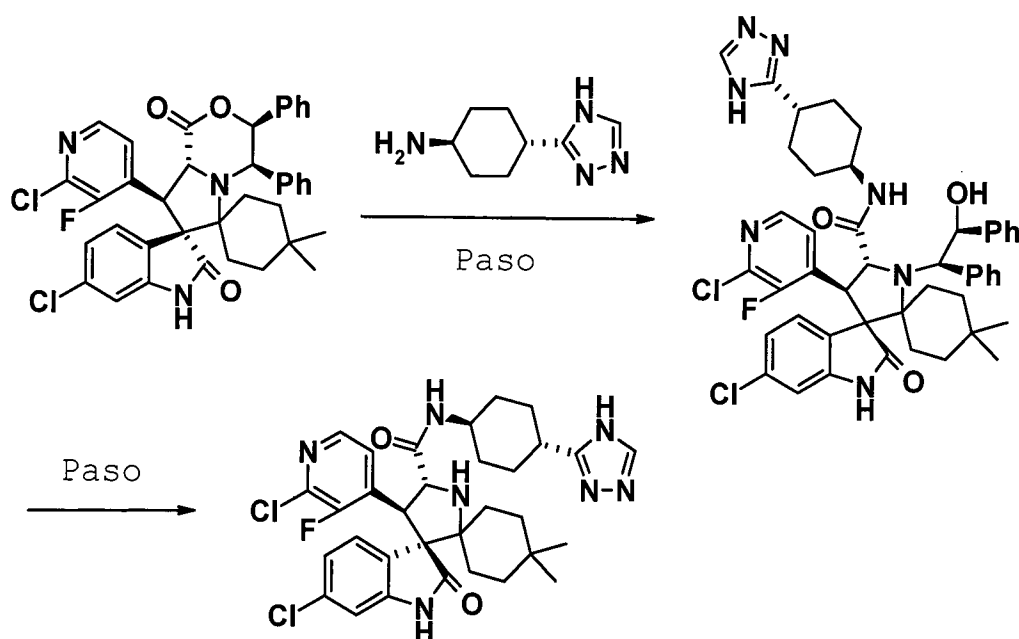
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[cis-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

A una solución en metanol (2 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 1 (201 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 15 (278 mg, 1.53 mmol), se le agregó trietilamina (0.22 ml, 1.58 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera en este orden, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se

concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [metanol:cloroformo = 5:95 (v/v)]. El sólido obtenido se disolvió en acetonitrilo (1.8 ml) y agua (0.6 ml), y se le agregó nitrato de cerio (IV) diamonio (136 mg, 0.25 mmol) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Subsiguientemente se le agregó carbonato de potasio (69 mg, 0.50 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se le agregó agua, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida y al residuo obtenido se le agregó cloroformo (9 ml), metanol (1 ml) y gel de sílice (1 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material insoluble se separó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [metanol:cloroformo = 5:95 (v/v)], para dar 32 mg (17%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.60 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.96 (1H, td, $J = 14.1, 4.1$ Hz), 1.10-1.14 (1H, m), 1.22-1.26 (1H, m), 1.35-1.59 (11H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 3.14 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.37-3.43 (1H, m), 3.49 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.94 (1H, s), 4.36 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.49 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.52 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 618 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 32**Paso 1**

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[trans-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil]-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 16 (154 mg, 0.23 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 16 (115 mg, 0.69 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 130 mg (68%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (ESI) m/z: 835 (M-H)⁻.

Paso 2

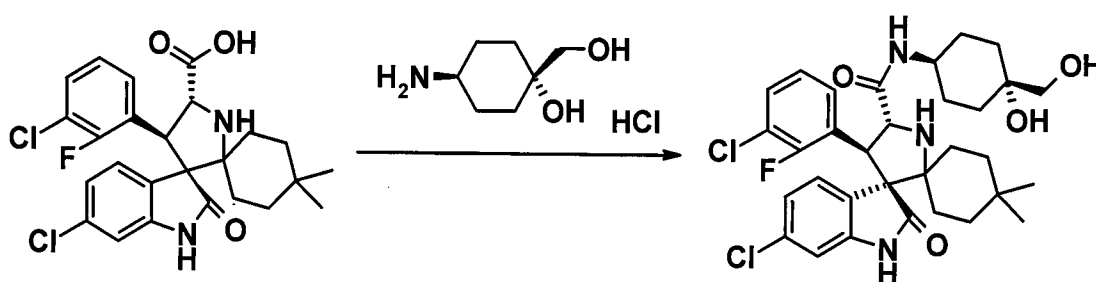
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[trans-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil]-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (130 mg, 0.16 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 77 mg (77%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.10-1.89 (12H, m), 2.08-2.25 (4H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.72-3.87 (2H, m), 4.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.05-7.10 (1H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 640 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 33



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

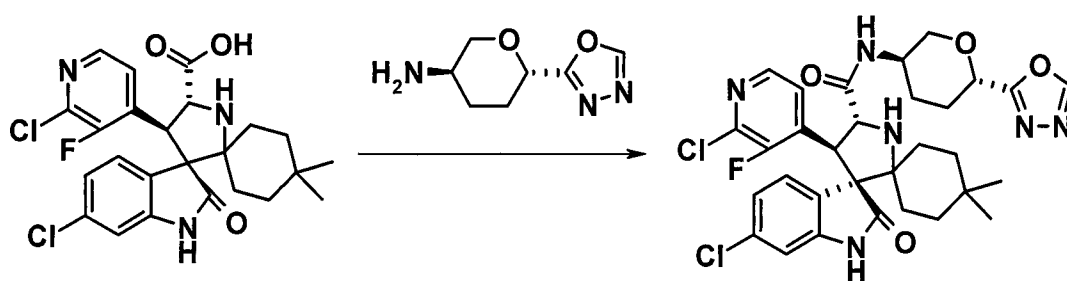
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (108 mg, 0.22 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 17 (0.27 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 93 mg (68%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.60 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.92-1.00 (1H, m), 1.10-1.14 (1H, m), 1.24-1.63 (10H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 3.26 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.51 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.68 (1H, s), 4.02 (1H, s), 4.38-4.45 (2H, m), 4.52

(1H, d, J = 9.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.53 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 618 (M + H)⁺.

EJEMPLO 34

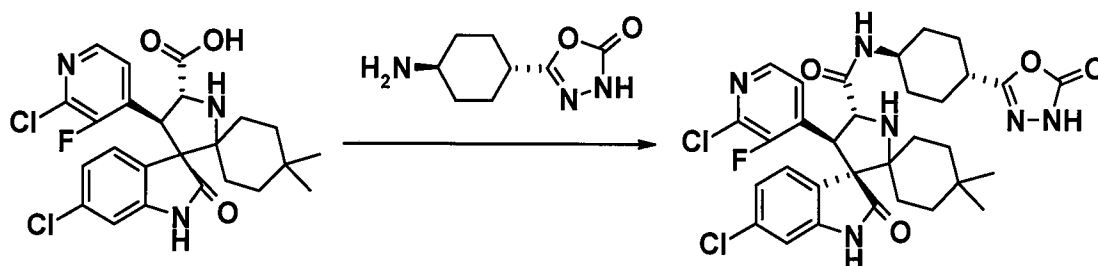


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (81 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia 18 (34 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 72 mg (68%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.27 (2H, m), 1.36-1.43 (1H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.61-1.82 (4H, m), 2.11-2.29 (3H, m), 3.21-3.43 (2H, m), 3.99-4.08 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 9.7, 2.9 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.43 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 643 (M + H)⁺.

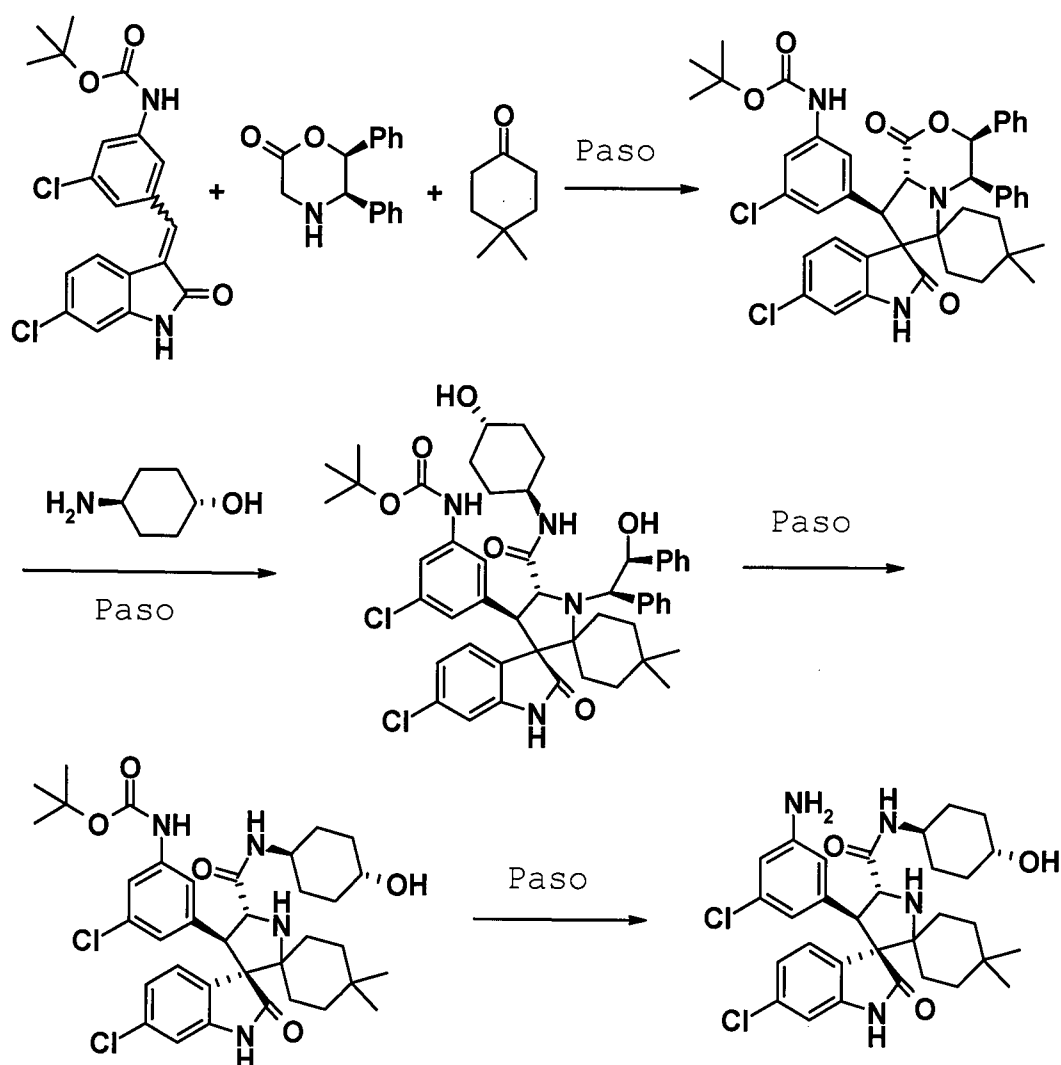
EJEMPLO 35

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-
oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-1",2"-
dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (70 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 19 (31 mg, 0.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 53 mg (57%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.10-1.80 (12H, m), 2.06-2.19 (4H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 3.19-3.40 (1H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 657 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 36**Paso 1**

{3-Cloro-5-[(3'S,4'R,8'R,8a'R)-6"-cloro-4,4-dimetil-1',2"-dioxo-3',4'-difenil-1'',2'',3',4',8',8a'-hexahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo-[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-indol]-8'-il]fenil}carbamato de ter-butilo

El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 20 (2.41g, 6.16 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 859 mg (18%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (FAB) m/z: 766 (M + H)⁺.

Paso 2

(3-Cloro-5-[(4'R,5'R)-6"-cloro-5'-[(trans-4-hidroxiciclohexil)-carbamoil]-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-4'-il}fenil)carbamato de ter-butilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (842 mg, 1.10 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 1, para dar 621 mg (64%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (FAB) m/z: 881 (M + H)⁺.

Paso 3

(3-Cloro-5-[(3'R,4'R,5'R)-6"-cloro-5'-[(trans-4-hidroxiciclohexil)-carbamoil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-4'-il}fenil)carbamato de ter-butilo

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (610 mg, 0.69 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 338 mg (71%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.68 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.08-1.64 (18H, m), 1.68-1.84 (3H, m), 1.87-2.02 (4H, m), 3.48-3.68 (2H, m), 4.10 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz).

MS (FAB) m/z: 685 (M + H)⁺.

Paso 4

(3'R,4'R,5'R)-4'-(3-Amino-5-clorofenil)-6"-cloro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

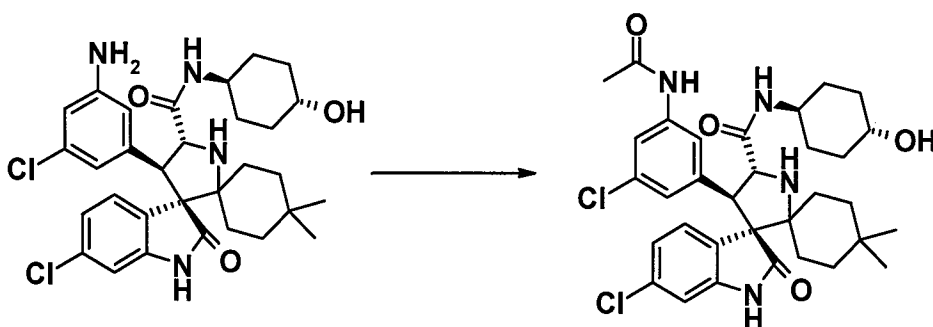
A una solución en 1,4-dioxano (6 ml) del compuesto obtenido en el paso 3 anterior (321 mg, 0.47 mmol) se le agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (1.16 ml, 4.64 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [metanol:acetato de etilo = 1:4 (v/v)], para dar 248 mg (91%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.05-1.22 (2H, m), 1.24-1.42 (5H, m), 1.48-1.61 (2H, m), 1.69-1.82 (3H, m), 1.86-2.01 (4H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.34-6.37 (1H, m), 6.41-6.46 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 585 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 37



(3'R,4'R,5'R)-4'-(3-Acetamido-5-clorofenil)-6''-cloro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

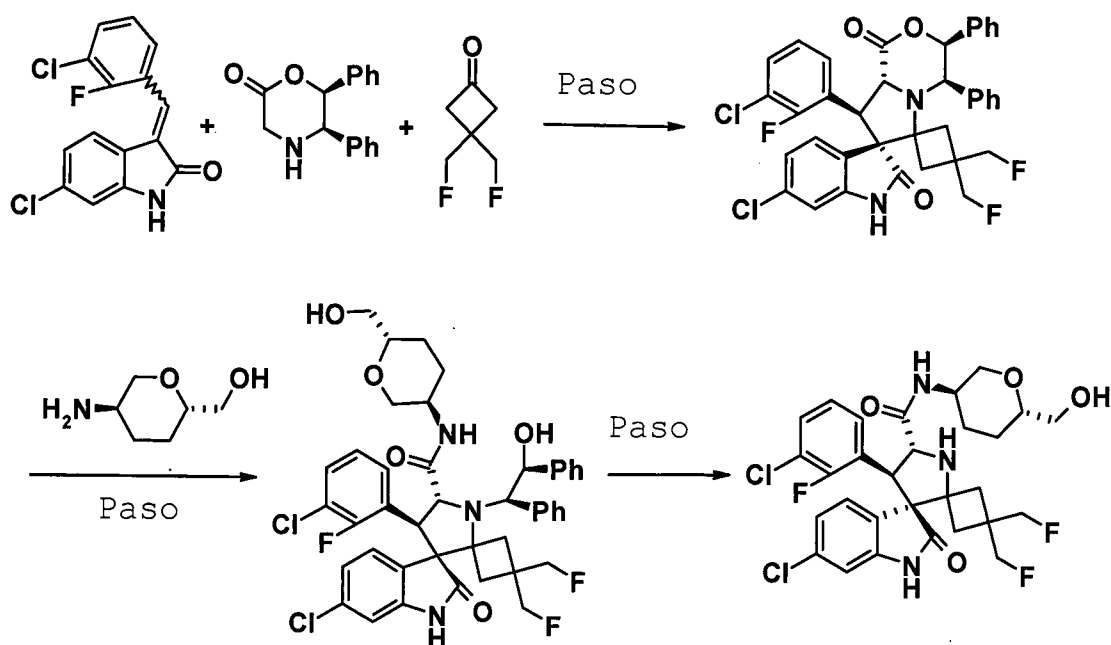
El compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo 36 (101 mg, 0.172 mmol) y ácido acético (0.015 ml, 0.26 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 53 mg (49%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.08-1.22

(2H, m), 1.27-1.42 (5H, m), 1.49-1.61 (2H, m), 1.71-1.82 (3H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.04 (3H, s), 3.51-3.66 (2H, m), 4.11 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.86-6.88 (1H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57-7.59 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 627 (M + H)⁺.

EJEMPLO 38



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto usado como material inicial en el paso 1 del ejemplo 1 (5.44 g, 21.5 mmol) (WO2006/091646) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (2.88 g, 21.5 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 10.2 g (87%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.95 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.26 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.79 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.88 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.82-4.02 (2H, m),

4.14-4.34 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.73 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.19-5.23 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 4.1 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.85-6.92 (3H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.18-7.25 (9H, m), 7.56 (1H, s).

Paso 2

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (300 mg, 0.44 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 233 mg (65%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.12-1.27 (1H, m), 1.42-1.69 (3H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.85 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.23-3.31 (1H, m), 3.36 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.45-3.53 (1H, m), 3.57 (1H, dd, J = 11.7, 3.0 Hz), 3.79-3.86 (2H, m), 3.91-4.02 (1H, m), 4.06-4.26 (3H, m), 4.43-4.62 (3H, m), 4.85 (1H, d, J = 3.7 Hz), 5.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.59-5.64 (1H, m), 6.49-6.55 (1H, m), 6.74 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.79-6.83 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.06-7.30 (10H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.72 (1H, s).

Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

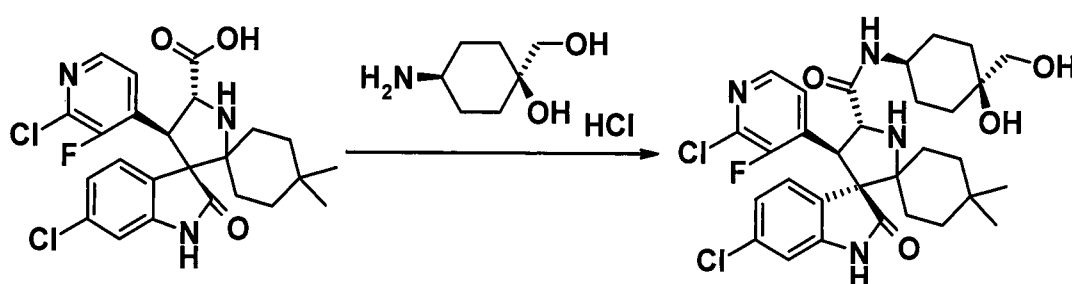
El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (200 mg, 0.25 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 66 mg (44%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.37-1.49 (1H, m), 1.52-1.64 (1H, m), 1.64-1.78 (2H, m), 1.88 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.03-2.13 (2H, m), 2.48 (1H, d, J =

12.8 Hz), 3.10 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.32-3.40 (1H, m), 3.49 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.74-3.94 (4H, m), 4.38 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 4.58-4.78 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.19-7.26 (1H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.52-7.57 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 612 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 39

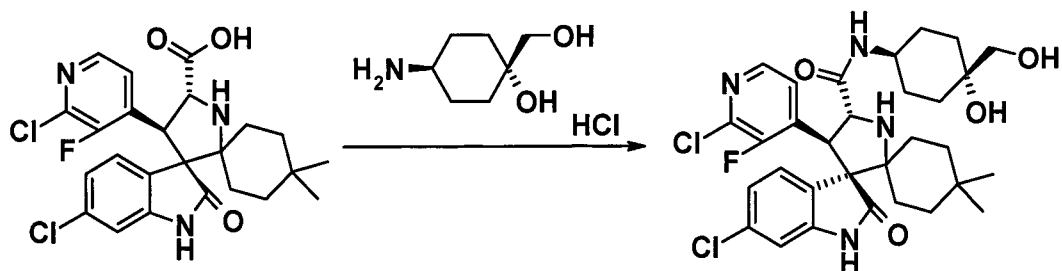


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[cis-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 15 (0.33 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 63 mg (62%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.60 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.93-1.00 (1H, m), 1.11-1.15 (1H, m), 1.23-1.25 (1H, m), 1.36-1.60 (11H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 3.14 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.38-3.47 (1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.96 (1H, s), 4.43 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 4.49 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 10.61 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 619 ($M + H$)⁺.

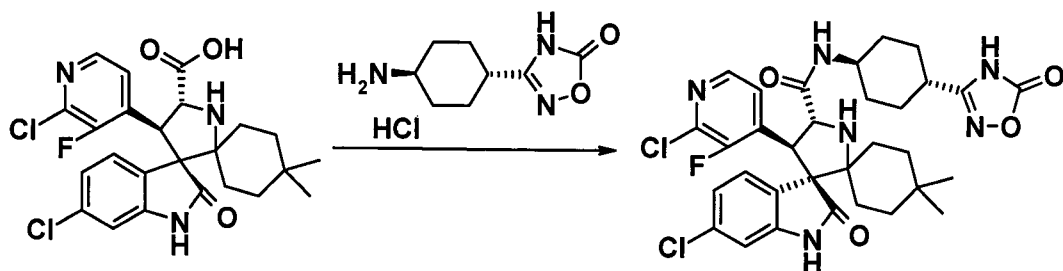
EJEMPLO 40

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 17 (0.24 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 67 mg (66%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.60 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.97 (1H, dt, $J = 5.5, 13.3$ Hz), 1.11-1.15 (1H, m), 1.24-1.75 (14H, m), 3.27 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.56-3.59 (1H, m), 3.69 (1H, s), 4.03 (1H, s), 4.43-4.53 (3H, m), 6.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 10.62 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 619 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 41

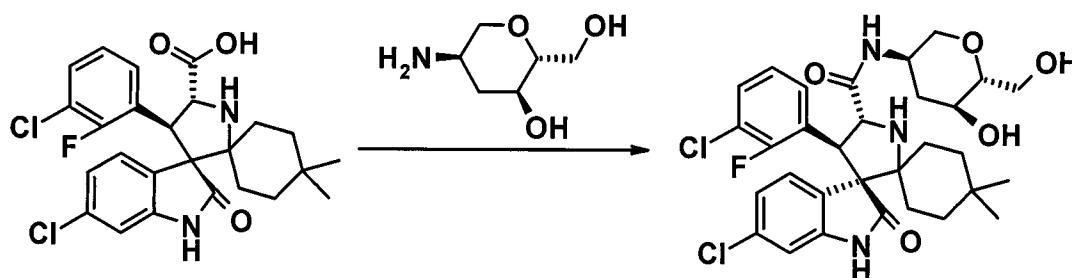
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclohexil]-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (84 mg, 0.17 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 7 del ejemplo de referencia 22(46 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 87 mg (78%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.10-1.24 (2H, m), 1.32-1.67 (7H, m), 1.75-1.84 (3H, m), 1.98-2.12 (4H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 657 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 42



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5S,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

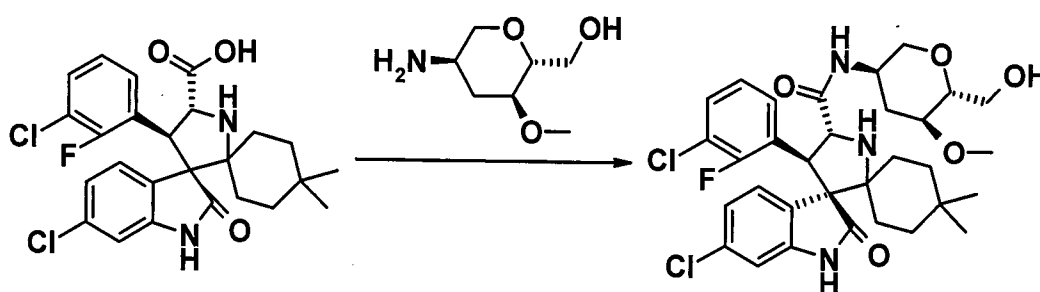
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 14 (34 mg, 0.23 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 67 mg (66%) del compuesto del título como

un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.07-1.88 (9H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 3.80-3.95 (3H, m), 4.50 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.98-7.08 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 620 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 43



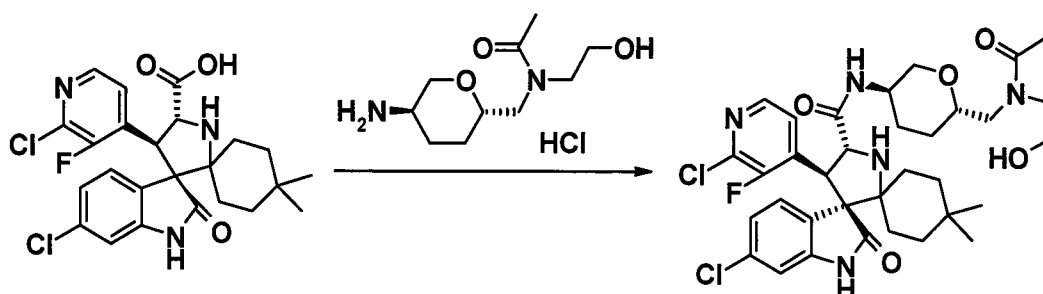
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 23 (34 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 69 mg (67%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.69 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.07-1.91 (9H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 3.08-3.27 (3H, m), 3.39 (3H, s), 3.61 (1H, dd, $J = 11.7$, 5.7 Hz), 3.74-3.93 (3H, m), 4.50 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.98-7.08 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.56-7.64 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 634 (M + H)⁺.

EJEMPLO 44

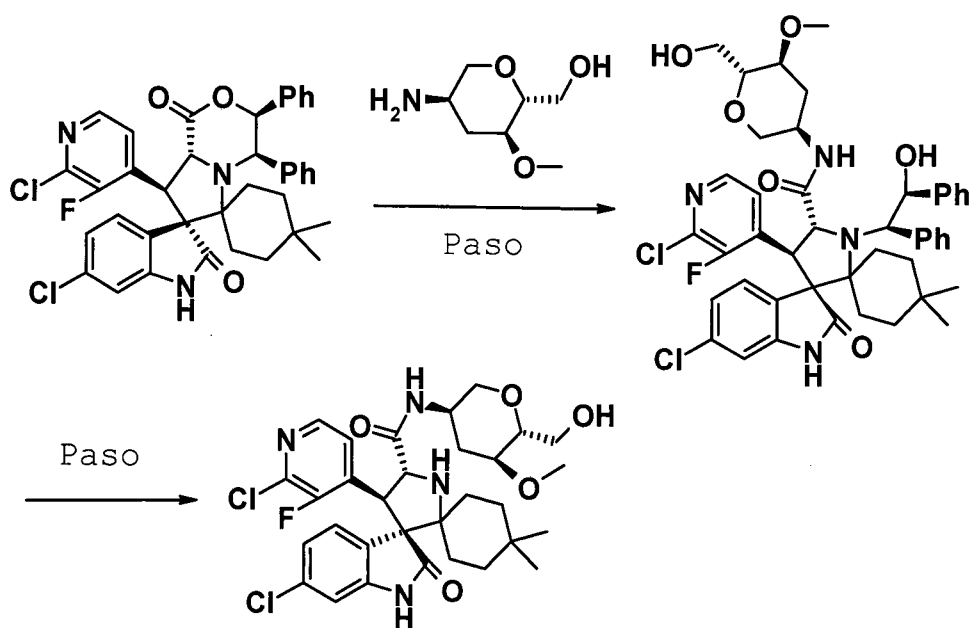


(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-[[Acetil(2-hidroxietil)amino]metil]-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (237 mg, 0.48 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia 24(142 mg), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 171 mg (47%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.24 (2H, m), 1.32-1.84 (9H, m), 2.08-2.13 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.82 (1H, dd, J = 14.2, 9.3 Hz), 3.09 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.18-3.31 (2H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 3.62-3.76 (3H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 4.02 (1H, dd, J = 10.7, 2.9 Hz), 4.40-4.46 (1H, m), 4.63 (1H, dd, J = 9.2, 4.3 Hz), 6.73 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 8.05 (1H, dd, J = 5.1, 2.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 690 (M + H)⁺.

EJEMPLO 45**Paso 1**

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 16 (140 mg, 0.21 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 23 (101 mg, 0.63 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 48 mg (27%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (ESI) m/z: 833 (M + H)⁺.

Paso 2

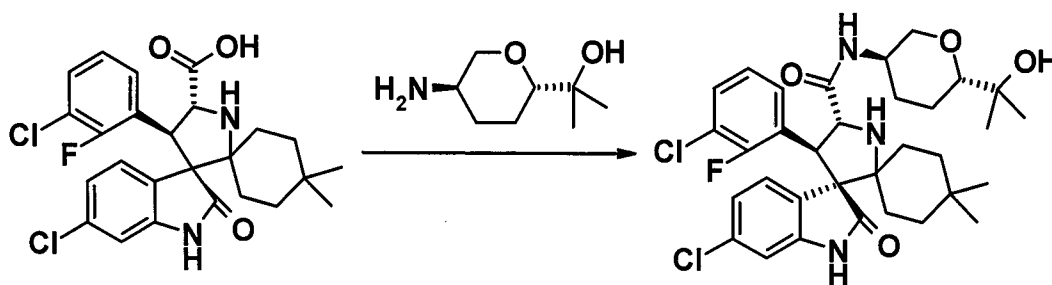
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (48 mg, 0.06 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 26 mg (71%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.83 (9H, m), 2.09-2.24 (1H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 3.08-3.38 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.66-4.06 (4H, m), 4.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 635 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 46



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (40 mg, 0.08 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 5 (16 mg, 0.10 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 15 mg (28%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

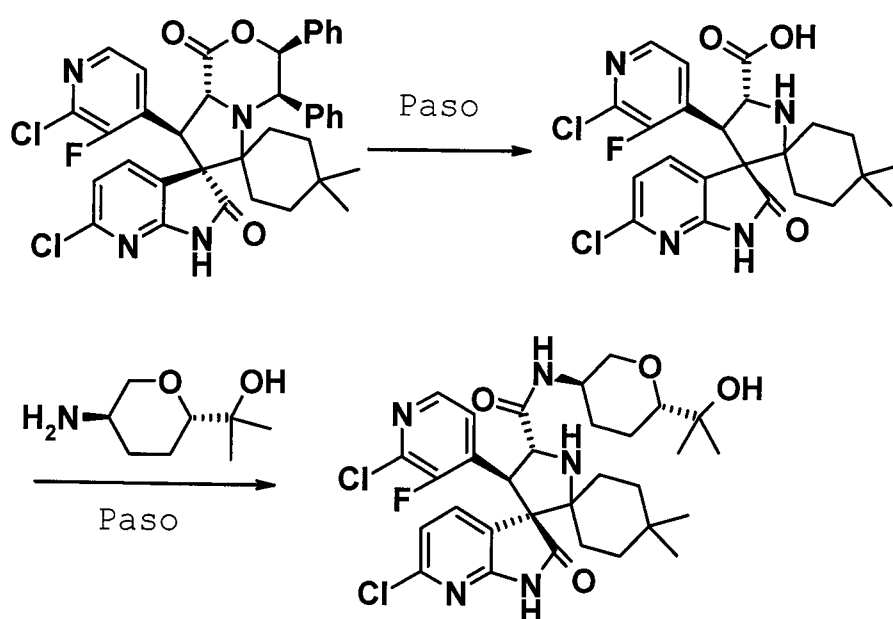
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.23 (8H, m), 1.32-1.56 (5H, m), 1.57-1.66 (1H, m), 1.69-1.80 (3H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.87-6.91 (1H, m), 7.05 (1H,

122

dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 632 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 47



Paso 1

Acido (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 25 (406 mg, 0.60 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 12, para dar 134 mg (45%) del compuesto del título como un sólido pardo.

MS (ESI) m/z : 493 ($M + H$)⁺.

Paso 2

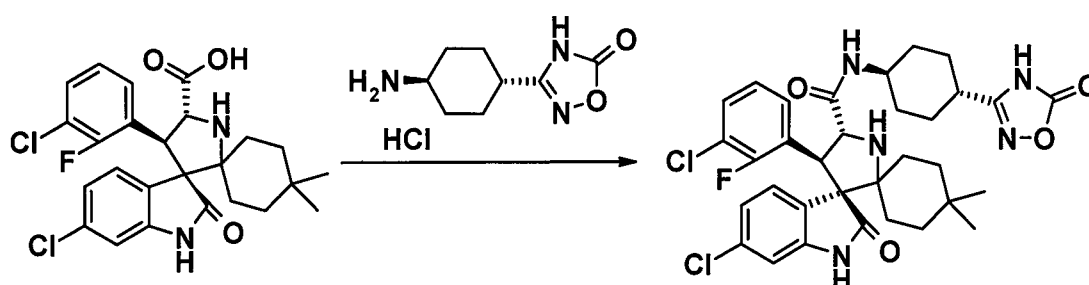
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (65 mg, 0.13 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 5 (25 mg, 0.16 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 20 mg (24%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.07-1.82 (16H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 3.17-3.41 (1H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 634 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 48



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclohexil]-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

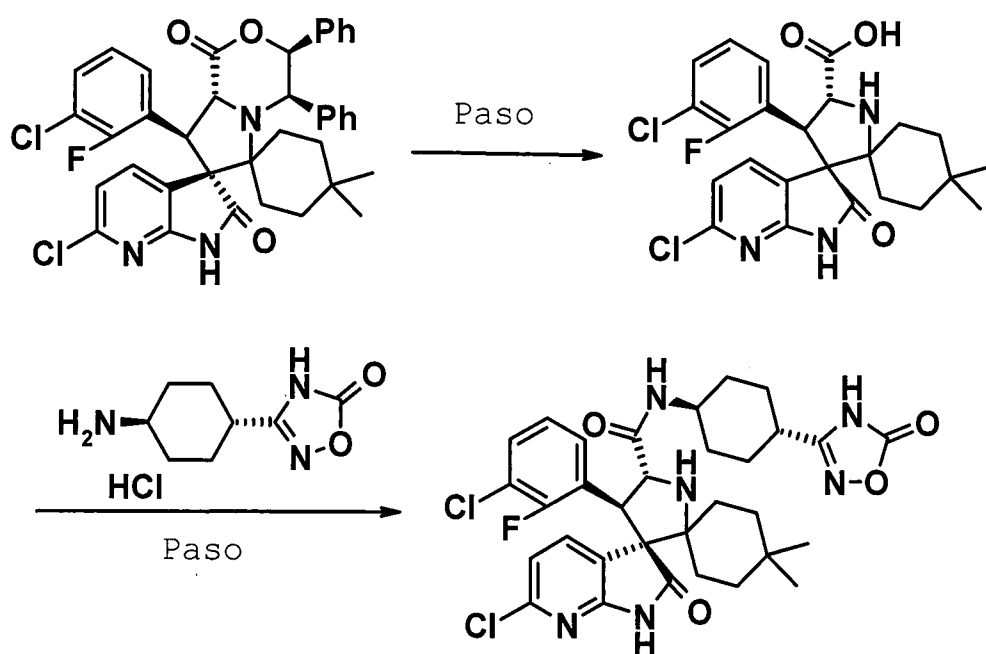
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (87 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 7 del ejemplo de referencia 22 (48 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 75 mg (64%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.69 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.09-1.23

(2H, m), 1.27-1.50 (4H, m), 1.52-1.66 (4H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.95-2.12 (4H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.59-7.64 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 656 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 49



Paso 1

Acido (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (10.6g, 15.7 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 12, para dar 1.79 g (23%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.61-0.69 (3H, m), 0.84-0.92 (3H, m), 0.99-1.29 (3H, m), 1.33-1.67 (3H, m), 1.73-1.83 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 4.51-4.58 (1H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 6.86-7.30 (3H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.49-

7.56 (1H, m), 7.92-7.99 (1H, m), 11.30-11.38 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 492 (M + H)⁺.

Paso 2

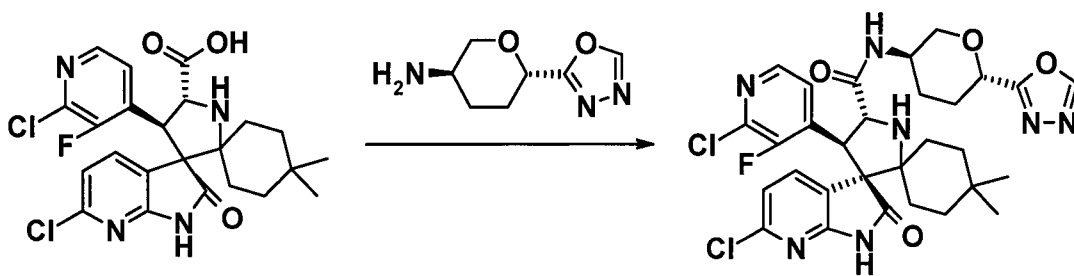
(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (121 mg, 0.25 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 7 del ejemplo de referencia 22 (66 mg, 0.29 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 56 mg (35%) del compuesto del título como un sólido pardo claro.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.71 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.50 (6H, m), 1.52-1.91 (6H, m), 1.96-2.13 (4H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.51-4.60 (2H, m), 4.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.03-7.10 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 657 (M + H)⁺.

EJEMPLO 50



(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

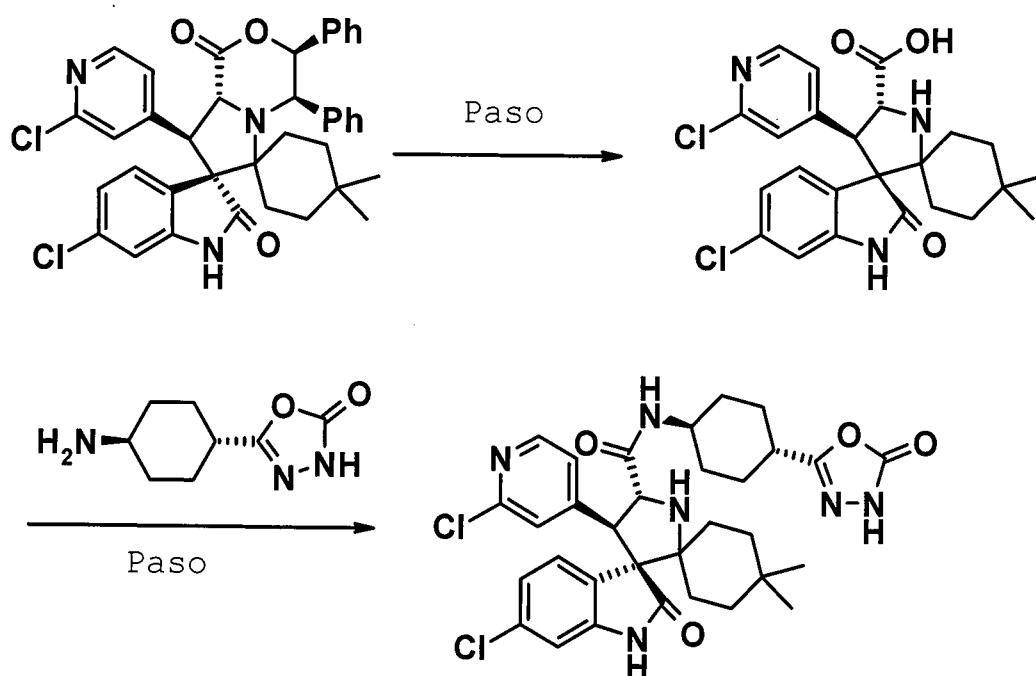
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (69 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia 18 (28 mg,

0.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 12 mg (14%) del compuesto del título como un sólido pardo claro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.15-1.79 (8H, m), 2.10-2.29 (4H, m), 3.39 (1H, dd, $J = 10.9, 9.2$ Hz), 3.98-4.07 (1H, m), 4.09-4.14 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.42 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 644 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 51



Paso 1

Acido (4'R,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 9 (192 g, 294 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 12, para dar 53.6 g (38%) del compuesto del título como un sólido

incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.76 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.33 (1H, td, $J = 14.1, 4.3$ Hz), 1.41 (1H, dd, $J = 14.0, 2.3$ Hz), 1.52 (1H, td, $J = 14.1, 3.7$ Hz), 1.61 (1H, dd, $J = 14.0, 2.3$ Hz), 1.80 (1H, td, $J = 14.1, 3.4$ Hz), 1.95 (1H, dd, $J = 14.1, 2.7$ Hz), 2.06 (1H, td, $J = 14.0, 4.1$ Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 14.2, 3.2$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 5.5, 1.4$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

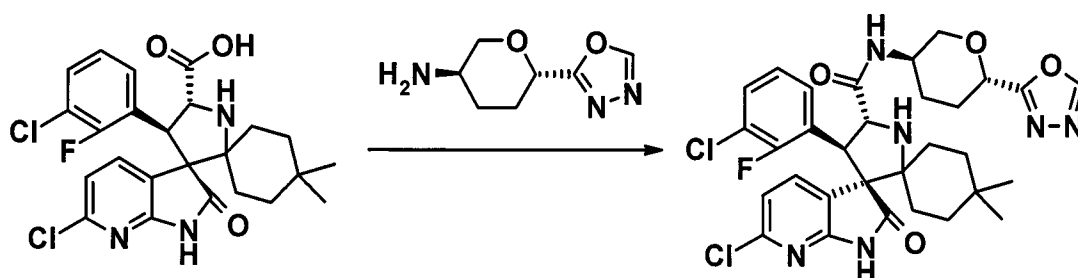
Paso 2

(3'R,4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-1",2"-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (80 mg, 0.17 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 19 (37 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 28 mg (26%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.10-1.82 (12H, m), 1.99-2.19 (4H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 3.64-3.68 (1H, m), 4.22 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 639 ($M + H$) $^+$.

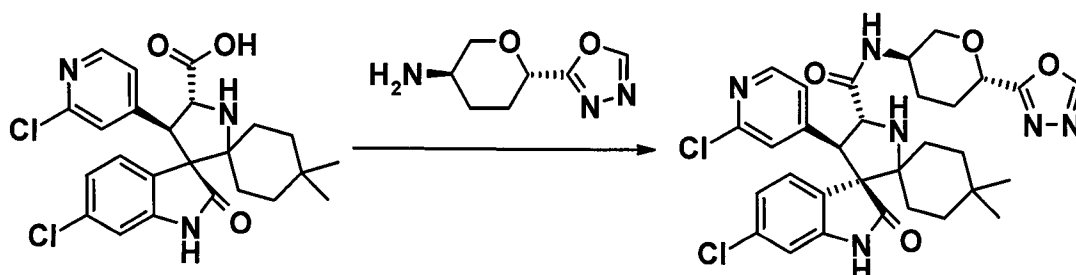
EJEMPLO 52

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 49 (84 mg, 0.17 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia 18 (35 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 97 mg (89%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.14-1.27 (2H, m), 1.33-1.44 (1H, m), 1.46-1.58 (2H, m), 1.61-1.86 (4H, m), 2.09-2.29 (3H, m), 3.38 (1H, dd, $J = 11.2, 9.5$ Hz), 3.99-4.08 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 10.0, 2.6$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 643 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 53

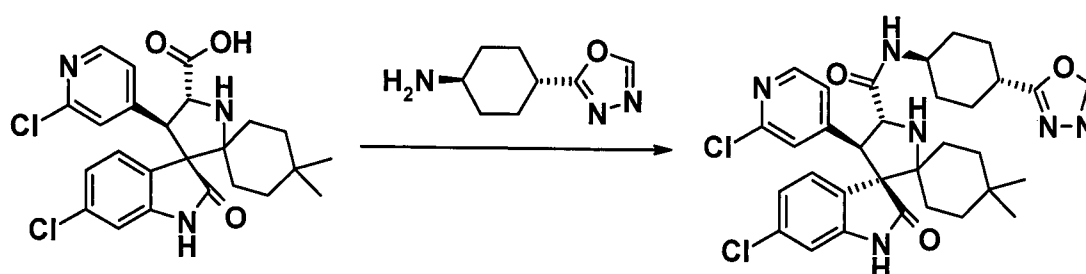
(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 51 (81 mg, 0.17 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia 18 (35 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 74 mg (69%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.27 (2H, m), 1.33-1.41 (1H, m), 1.43-1.81 (6H, m), 2.10-2.28 (3H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 3.41 (1H, dd, $J = 10.9, 9.2$ Hz), 3.98-4.08 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 4.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz), 7.07-7.09 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.43 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 625 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 54



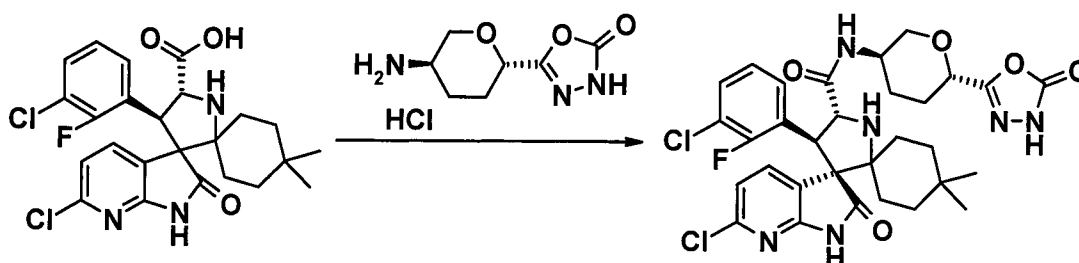
(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 51 (86 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 3 (36 mg, 0.22 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 81 mg (72%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.24 (2H, m), 1.32-1.44 (3H, m), 1.45-1.54 (2H, m), 1.56-1.83 (5H, m), 2.06-2.29 (4H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.14-3.46 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 5.15, 1.7$ Hz), 7.08-7.12 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.34 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 623 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 55



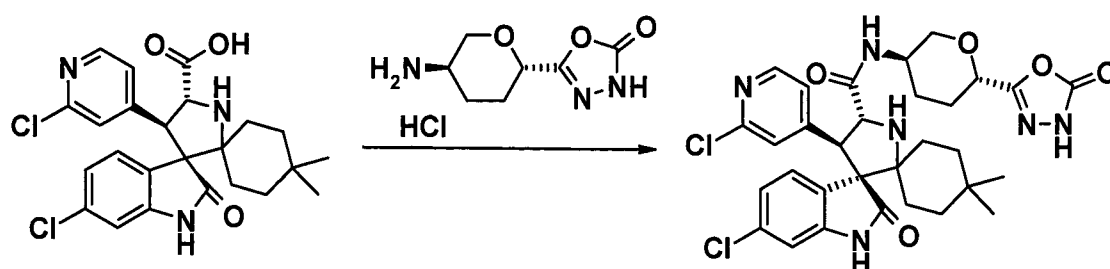
(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 49 (76 mg, 0.15 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 25 (41 mg, 0.18 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 67 mg (66%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.14-1.81 (9H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.37 (1H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz), 4.46-4.52 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.02$ Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.75-7.92 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 659 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 56

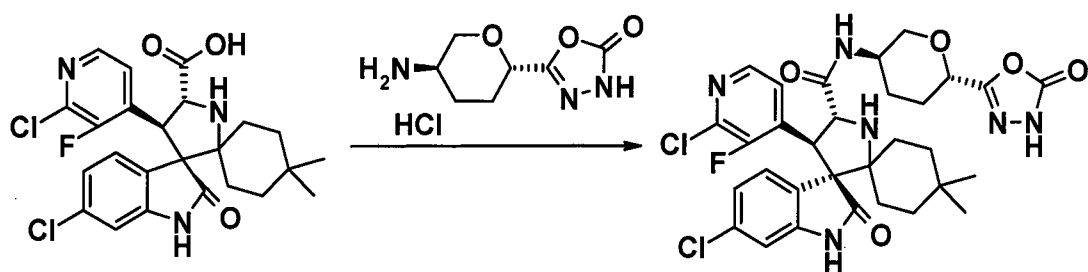


(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 51 (85 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 25 (48 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 34 mg (29%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.81 (9H, m), 1.94-2.21 (3H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.93-4.04 (1H, m), 4.08-4.17 (2H, m), 4.38 (1H, dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 641 ($M + H$) $^+$.

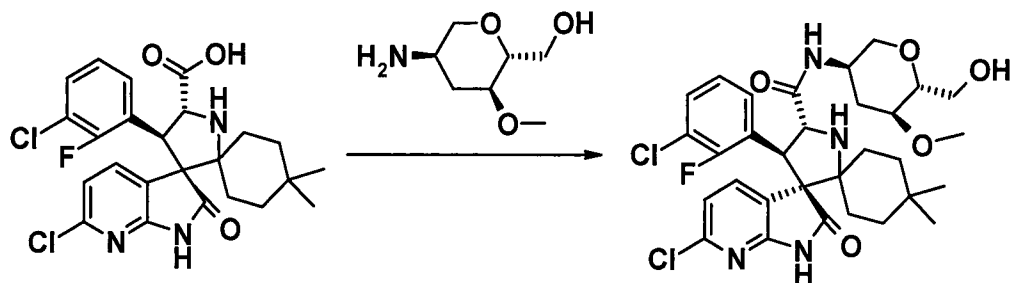
EJEMPLO 57

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (81 mg, 0.17 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 25(44 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 57 mg (52%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.82 (9H, m), 1.95-2.14 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 3.21-3.39 (2H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.38 (1H, dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 9.23 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 659 ($M + H$) $^+$.

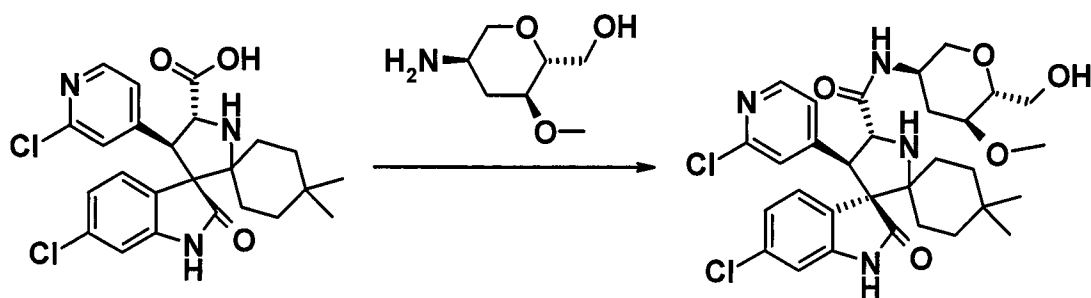
EJEMPLO 58

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 49 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 23 (30 mg, 0.18 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 48 mg (47%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.16-1.77 (9H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 3.07-3.30 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.67-3.74 (1H, m), 3.81-3.89 (1H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.44-4.53 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.15-7.22 (1H, m), 7.44-7.66 (4H, m).

MS (ESI) m/z : 635 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 59

(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-[(3R,5S,6R)-6-

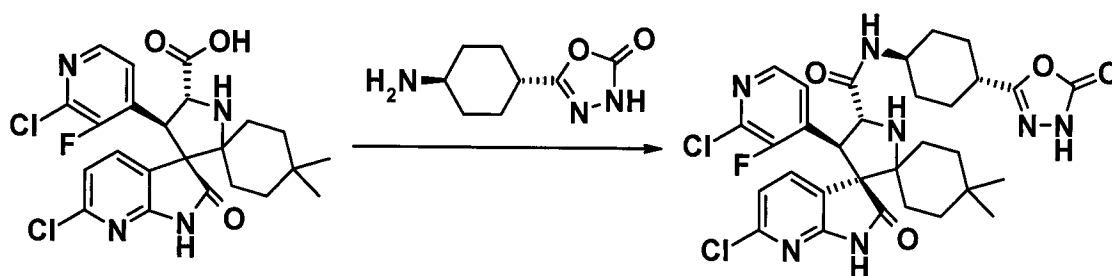
(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-
dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 51 (80 mg, 0.17 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 23 (36 mg, 0.22 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 48 mg (46%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.13-1.78 (9H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 3.10-3.32 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.67-3.76 (1H, m), 3.82-4.06 (3H, m), 4.10 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.87-6.91 (1H, m), 7.06-7.13 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 617 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 60



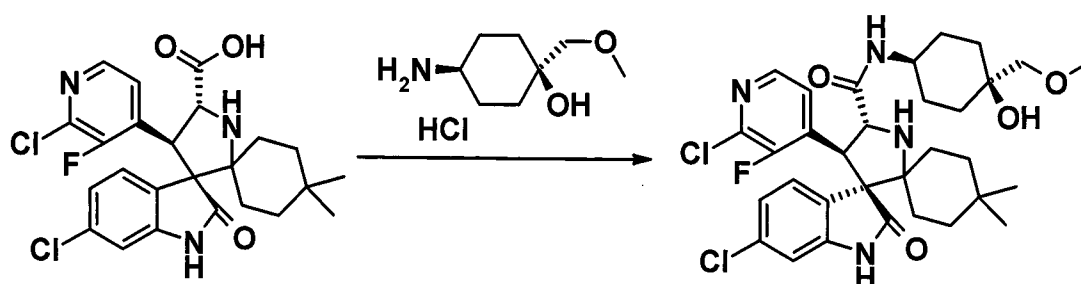
(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-
oxo-N-[trans-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-1",2"-
dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (96 mg, 0.19 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 19 (43 mg, 0.23 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 51 mg (40%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.71 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.15-1.84 (12H, m), 1.95-2.18 (4H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 4.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62-7.67 (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 658 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 61

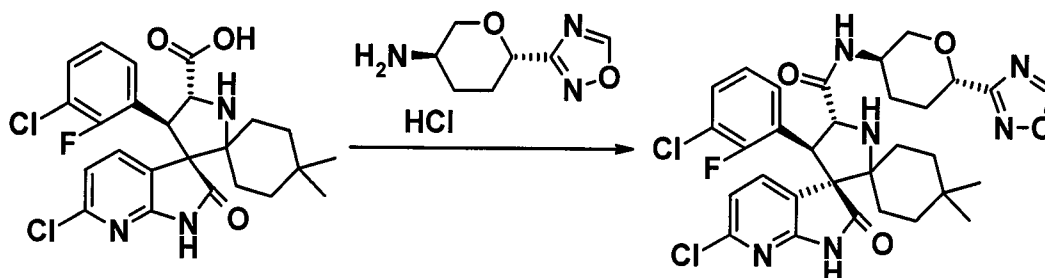


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (100 mg, 0.20 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 31 (0.31 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 80 mg (62%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.60 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.93-1.00 (1H, m), 1.11-1.14 (1H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 1.33-1.65 (11H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 3.10 (2H, s), 3.26 (3H, s), 3.39-3.44 (1H, m), 3.54-3.56 (1H, m), 4.21 (1H, s), 4.43 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 10.61 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 633 ($M + H$) $^+$.

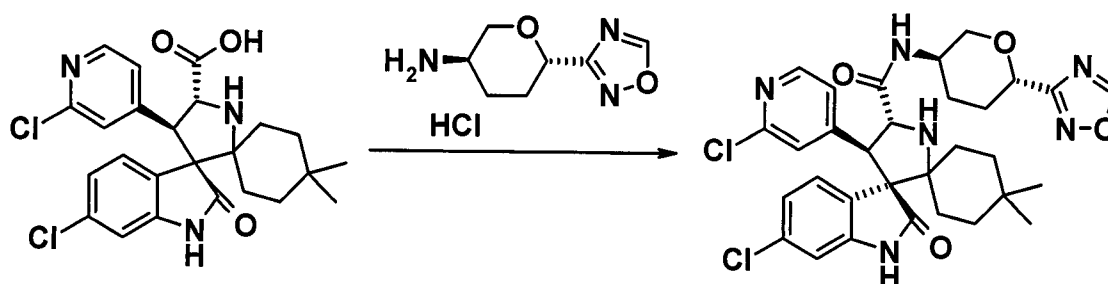
EJEMPLO 62

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 49 (87 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 26 (44 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 91 mg (80%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.13-1.28 (2H, m), 1.32-1.85 (7H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.16-4.23 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.68-4.74 (2H, m), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 643 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 63

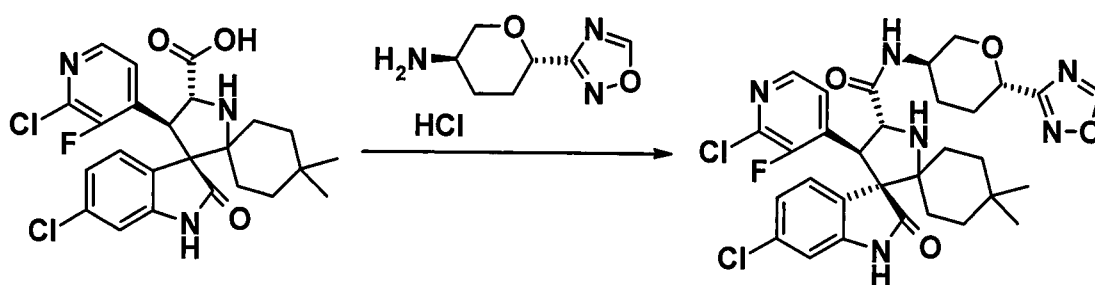
(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 51 (86 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 26 (45 mg, 0.22 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 71 mg (63%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.27 (2H, m), 1.32-1.40 (1H, m), 1.45-1.80 (6H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.19-4.25 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 10.3, 2.3 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 625 (M + H)⁺.

EJEMPLO 64



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestero[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

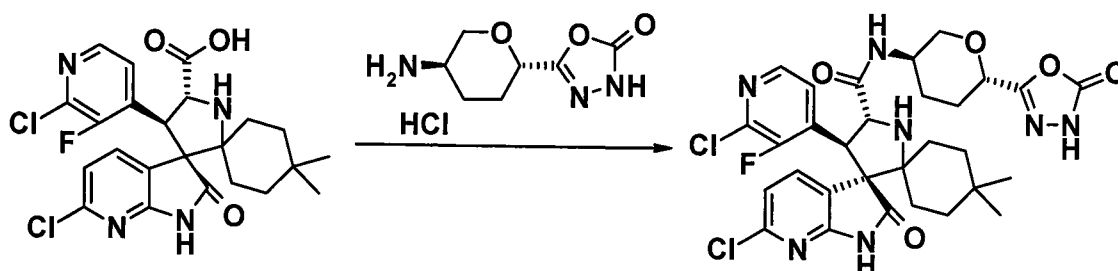
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (84 mg, 0.17

mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 26 (42 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 92 mg (82%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.27 (2H, m), 1.35-1.42 (1H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.57-1.83 (4H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 3.22-3.45 (2H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 4.47 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.72 (1H, dd, $J = 10.3, 2.3$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.50 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 643 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 65



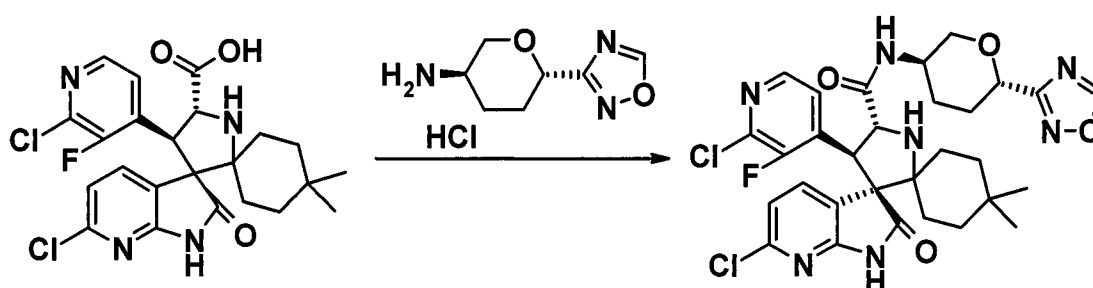
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[(3R,6S)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (87 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 25 (47 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 54 mg (46%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.71 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.08-2.20 (12H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.42 (1H, dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.61-7.66 (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 660 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 66

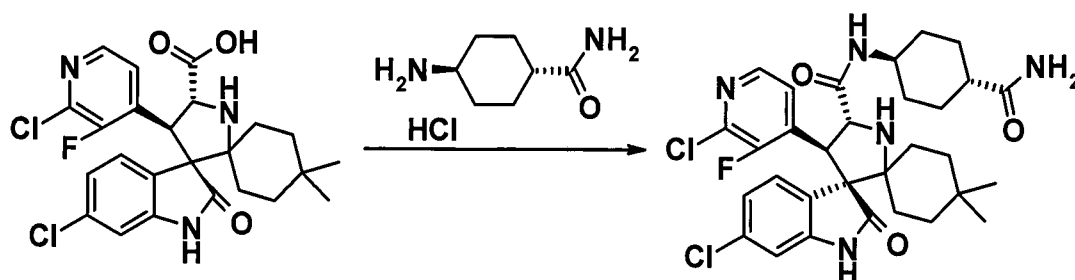


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (88 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 26 (44 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 81 mg (71%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.15-1.29 (2H, m), 1.35-1.43 (1H, m), 1.45-1.79 (6H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 3.20-3.47 (2H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65-4.74 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.5, 2.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.28 (1H, br s), 8.73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 644 ($M + H$) $^+$.

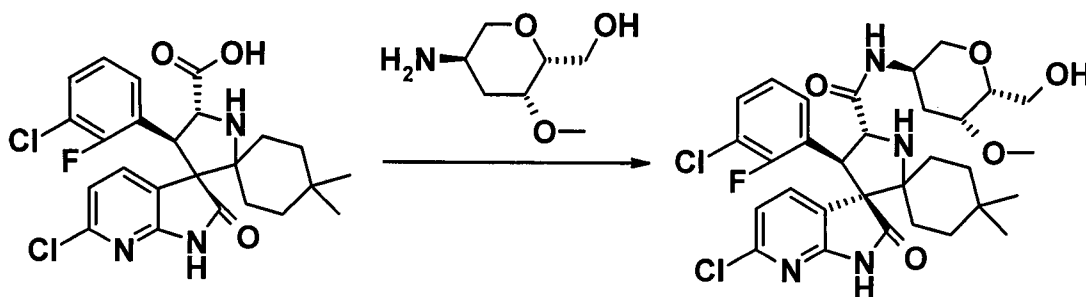
EJEMPLO 67

(3'R,4'S,5'R)-N-(trans-4-Carbamoilciclohexil)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (200 mg, 0.41 mmol) y clorhidrato de trans-4-aminociclohexanocarboxamida (WO 2005/058892) (87 mg, 0.49 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 53 mg (21%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.67 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.09-1.22 (2H, m), 1.26-1.41 (3H, m), 1.49-1.64 (4H, m), 1.76-1.81 (3H, m), 1.86-2.07 (4H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.65 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 616 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 68

141

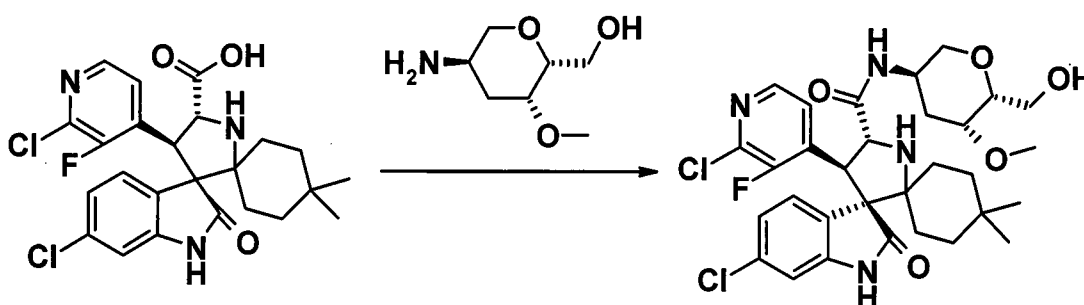
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 49 (70 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 5 del ejemplo de referencia 27 (25 mg, 0.16 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 78 mg (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.10-1.82 (9H, m), 2.20-2.49 (2H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 3.63-3.77 (1H, m), 3.84-3.94 (1H, m), 4.05-4.28 (2H, m), 4.47 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.91-6.99 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.42-7.69 (3H, m), 8.22-8.32 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 635 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 69



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (70 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 5 del ejemplo de referencia 27 (25 mg, 0.16 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 66 mg (73%) del compuesto del título como

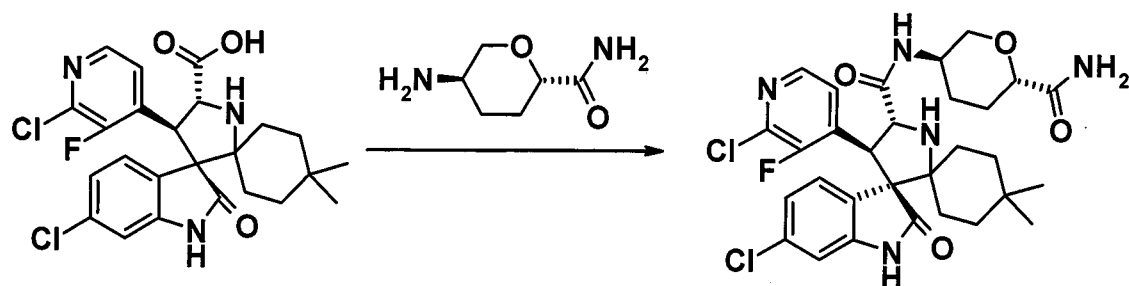
142

un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.10-1.82 (9H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.46-3.55 (2H, m), 3.66-3.76 (1H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 4.06-4.28 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.31-7.54 (4H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 635 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 70



(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-
cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro-
[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

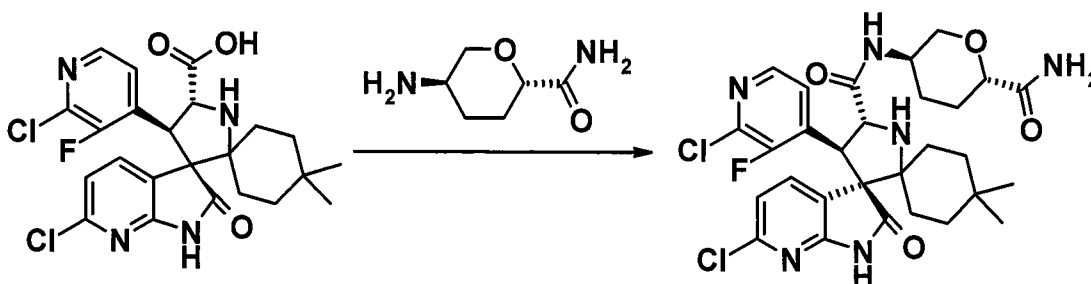
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (100 mg, 0.20 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 28 (35 mg, 0.24 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 94 mg (76%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.27 (2H, m), 1.35-1.81 (8H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 3.15 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.27 (1H, br s), 3.80 (1H, dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.13 (1H, ddd, $J = 10.8, 4.5, 1.3$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07

(1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.5 Hz).

MS (ESI) m/z: 618 (M + H)⁺.

EJEMPLO 71

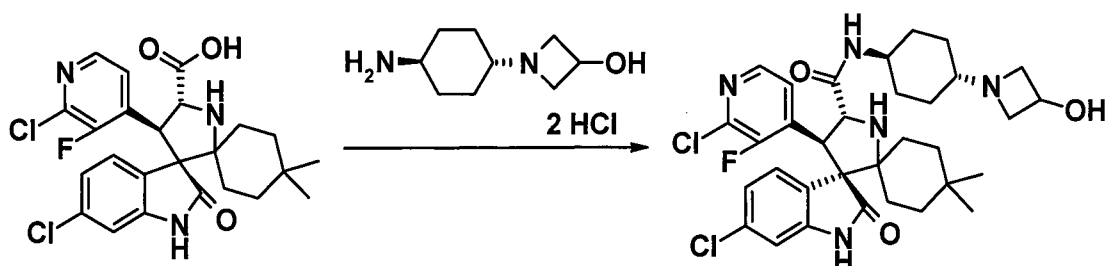


(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-
cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro-
[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (100 mg, 0.20 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 28 (35 mg, 0.24 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 41 mg (33%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.15-1.27 (2H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 1.45-1.73 (7H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 3.15 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.26 (1H, br s), 3.81 (1H, dd, J = 11.2, 2.5 Hz), 3.87-3.93 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 11.0, 2.7 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.52 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 2.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.20 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 619 (M + H)⁺.

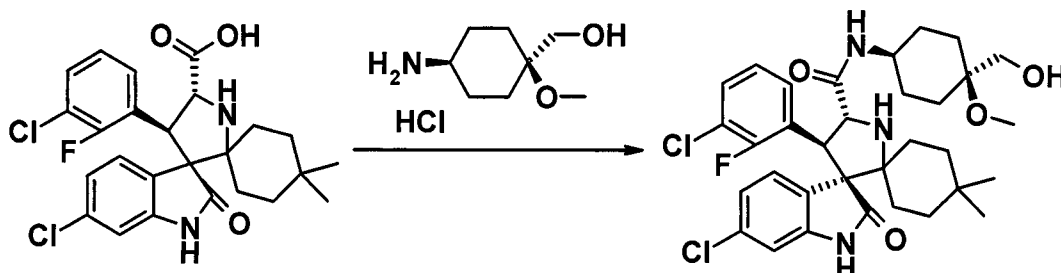
EJEMPLO 72

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (197 mg, 0.40 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 13 (117 mg, 0.48 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 107 mg (40%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.70 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.07-1.41 (7H, m), 1.53-1.64 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.68 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 5.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 644 (M + H)⁺.

EJEMPLO 73

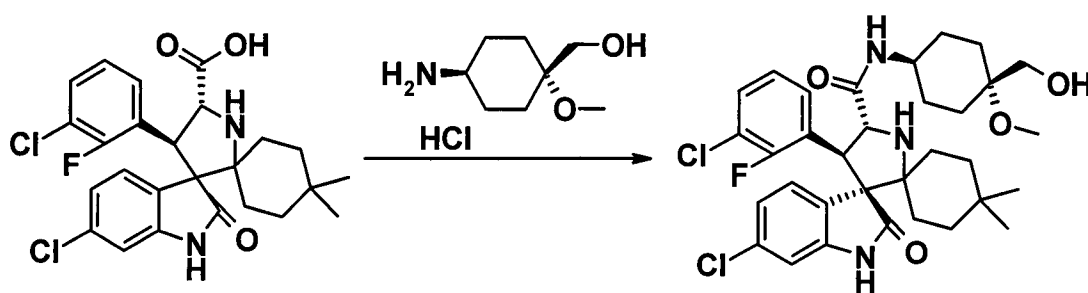
(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[cis-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (68 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia 29 (0.12 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 35 mg (48%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.60 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.93-0.98 (1H, m), 1.10-1.13 (1H, m), 1.19-1.59 (10H, m), 1.67-1.78 (4H, m), 2.09 (2H, s), 3.11 (3H, s), 3.28-3.49 (4H, m), 4.33-4.37 (1H, m), 4.45-4.47 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 10.52 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 632 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 74



(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiestiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (79 mg, 0.16

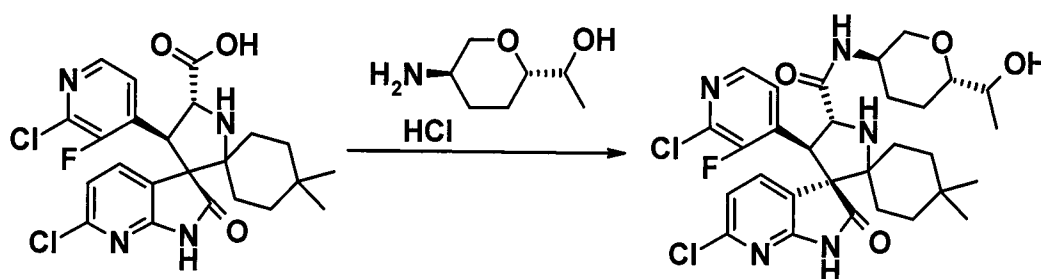
mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 29 (0.18 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 50 mg (51%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.60 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.92-1.00 (1H, m), 1.10-1.14 (1H, m), 1.23-1.26 (1H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.44-1.79 (12H, m), 3.11 (3H, s), 3.39 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.65-3.72 (1H, m), 4.38-4.47 (2H, m), 4.53 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.53 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 632 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLOS 75 y 76

(isómero A e isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{(3R,6S)-6-[1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (200 mg, 0.41 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 30 (89 mg, 0.49 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar una mezcla de diasterómeros. La mezcla de diasterómeros obtenidos se resolvió y purificó por cromatografía de líquidos en

una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 3:2 (v/v)], para dar separadamente 12 mg (5%: isómero A) y 82 mg (32%: isómero B) de los compuestos del título como sólidos incoloros.

Isómero A:

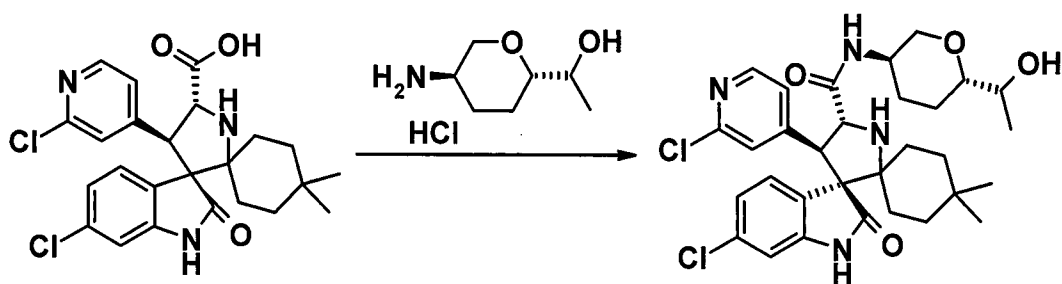
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.16-1.27 (3H, m), 1.37-1.63 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.12 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.20-3.28 (2H, m), 3.81-3.90 (2H, m), 4.06 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 620 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Isómero B:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.16 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.17-1.29 (3H, m), 1.34-1.63 (6H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.07-2.12 (1H, m), 2.64 (1H, br s), 3.03-3.09 (1H, m), 3.10 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.26 (1H, br s), 3.63 (1H, t, J = 6.2 Hz), 3.83-3.92 (1H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 620 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

EJEMPLOS 77 y 78**(isómero A e isómero B)**

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 51 (300 mg, 0.63 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 30 (137 mg, 0.76 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar una mezcla de diasterómeros. La mezcla de diasterómeros obtenidos se resolvió y purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALCEL OD-H, n-hexano:etanol = 4:1 (v/v)], para dar separadamente 45 mg (12%: isómero A) y 249 mg (66%: isómero B) de los compuestos del título como sólidos incoloros.

Isómero A:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.14-1.23 (5H, m), 1.31-1.37 (1H, m), 1.40-1.53 (3H, m), 1.55-1.65 (3H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 3.14 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.21-3.26 (1H, m), 3.29 (1H, br s), 3.83-3.90 (2H, m), 4.09 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

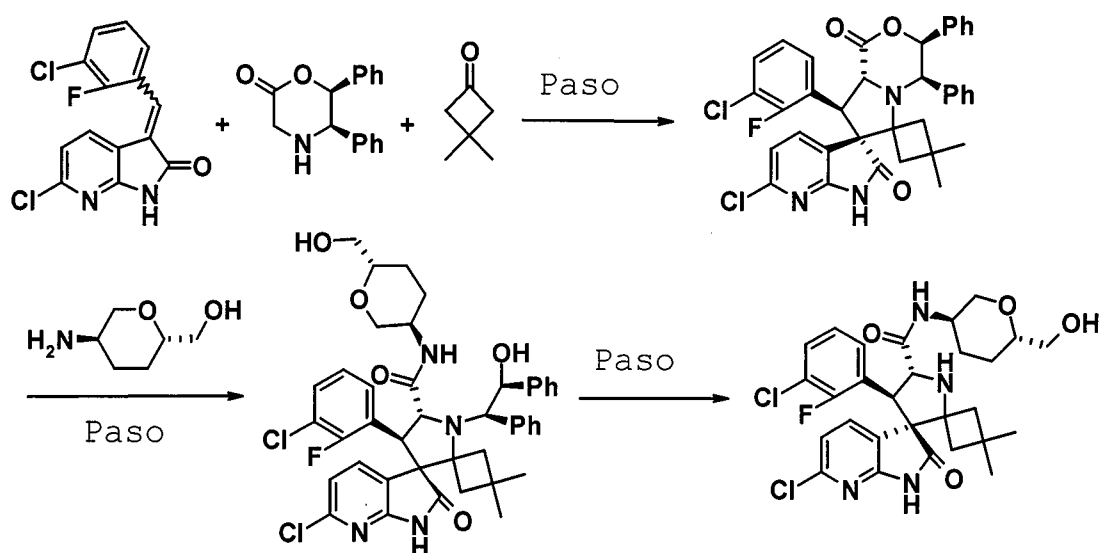
MS (ESI) m/z : 601 ($M + H$)⁺.

Isómero B:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.15-1.27 (5H, m), 1.30-1.36 (1H, m), 1.41-1.53 (4H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.68 (1H, s), 3.03-3.08 (1H, m), 3.11 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.30 (1H, br s), 3.59-3.67 (1H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 5.5, 1.4$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 601 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 79



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1 (0.93 g, 3.00 mmol) y 3,3-dimetilciclobutanona (*Tetrahedron*, 1968, 6017-6028) (0.30 g, 3.00

mmol), se usaron y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.10 g (51%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.66 (1H, d, J = 13.2 Hz), 1.85 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.45 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.62 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.60 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.83 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.04 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.39 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10-7.25 (12H, m), 7.77 (1H, s).

Paso 2

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-3,3-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (430 mg, 0.67 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (263 mg, 2.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 390 mg (76%) del compuesto del título como un sólido amorfo pardo.

MS (ESI) m/z: 773 (M + H) $^+$.

Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-3,3-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (390 mg, 0.50 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 150 mg (52%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

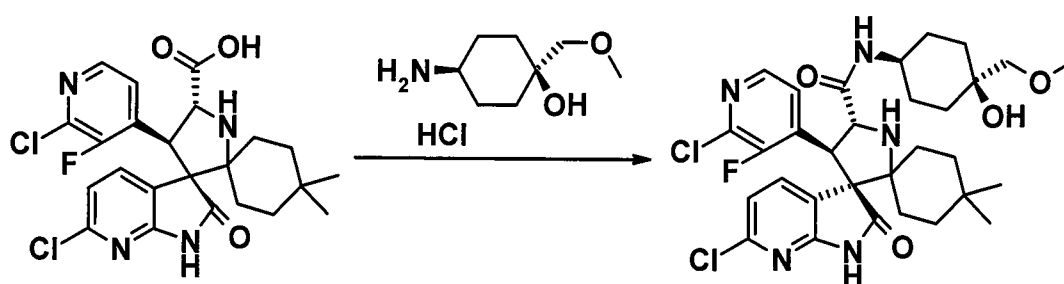
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.69 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.38-1.64 (3H, m), 1.71-1.79 (1H, m), 1.83 (1H, dd, J = 12.8, 3.2 Hz), 2.00 (1H, dd, J = 12.4,

51

3.2 Hz), 2.10 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.24 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.11 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.49 (2H, d, J = 5.0 Hz), 3.73-3.83 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.8, 2.3 Hz).

MS (ESI) m/z: 577 (M + H)⁺.

EJEMPLO 80

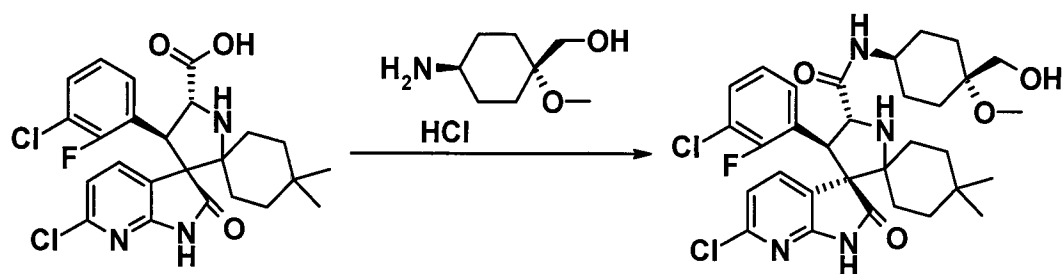


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (79 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 31 (40 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 63 mg (62%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.80-1.17 (16H, m), 2.19 (1H, s), 3.21 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.68-3.74 (1H, m), 4.45-4.47 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.17 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 634 (M + H)⁺.

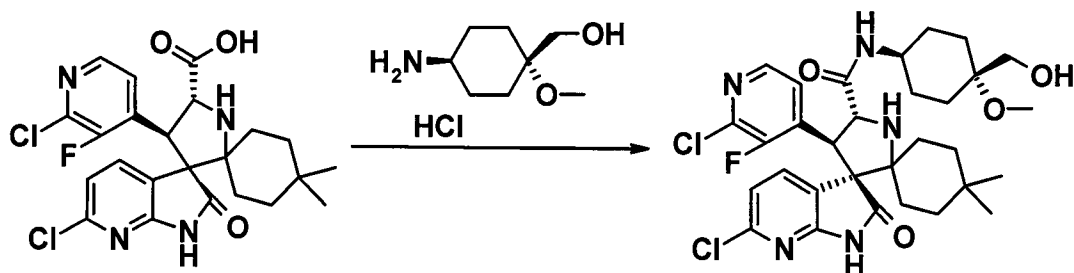
EJEMPLO 81

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 49 (71 mg, 0.15 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 29 (42 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 65 mg (71%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.14-1.24 (2H, m), 1.34-1.70 (11H, m), 1.76-1.79 (1H, m), 1.87-1.92 (3H, m), 3.18-3.22 (4H, m), 3.60 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.83-3.89 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.48 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.63 (2H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.87 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 633 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 82

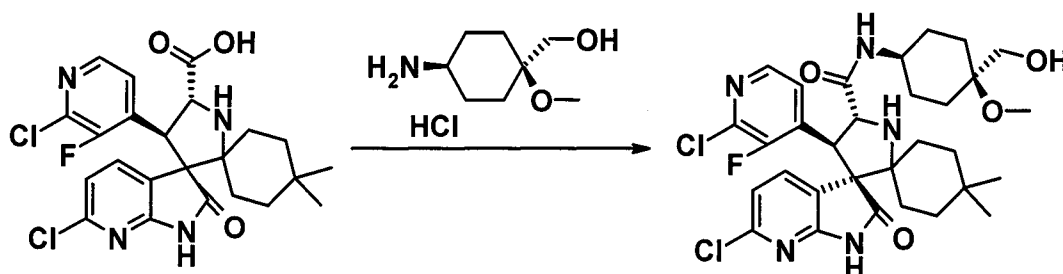
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (96 mg, 0.20 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 29 (42 mg, 0.22 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 26 mg (21%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.14-1.26 (2H, m), 1.35-1.74 (12H, m), 1.88-1.94 (3H, m), 3.21-3.25 (4H, m), 3.60 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.82-3.90 (1H, m), 4.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 634 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 83



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[cis-4-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

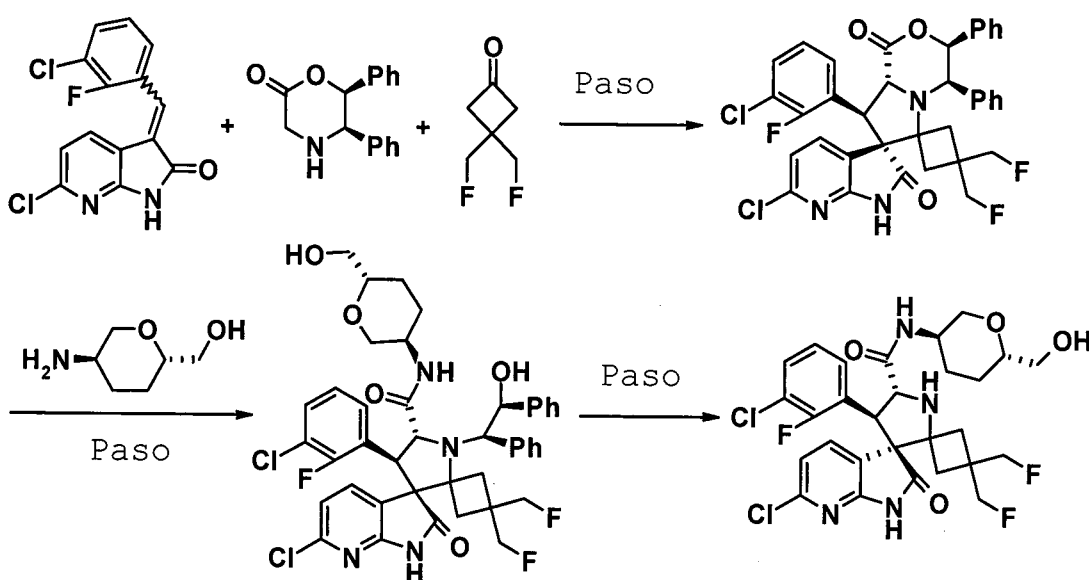
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (67 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia 29 (0.11 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en

el paso 2 del ejemplo 12, para dar 36 mg (53%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.14-1.83 (15H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 3.21-3.26 (4H, m), 3.41-3.53 (2H, m), 3.66-3.76 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 8.08 (2H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 634 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 84



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1 anterior (4.60 g, 15.0 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (2.21 g, 16.5 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.77 g (11%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.76 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.88 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.90-3.96 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 15.3, 9.8$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 15.3, 9.8$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J = 4.1, 1.8$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.14-7.25 (10H, m), 7.92 (1H, s).

Paso 2

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]-piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (339 mg, 0.50 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (197 mg, 1.50 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 198 mg (49%) del compuesto del título como un sólido amorfo pardo.

MS (ESI) m/z : 809 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (198 mg, 0.24 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 10, para dar 80 mg (53%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

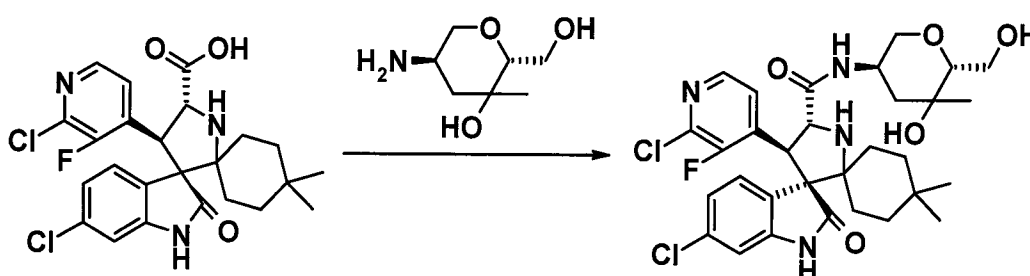
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.36-1.48 (1H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.87-1.93 (1H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.42 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.11 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.32-3.40 (1H, m), 3.49 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.74-3.85

(1H, m), 3.86-4.06 (3H, m), 4.41 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.61-4.80 (2H, m), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz).

MS (ESI) m/z: 613 (M + H)⁺.

EJEMPLOS 85 y 86

(isómero A e isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-5-metiltetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (60 mg, 0.12 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 32 (21 mg, 0.13 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar separadamente 35 mg (46%: isómero A) y 15 mg (20%: isómero B) de los compuestos del título como sólidos incoloros.

Isómero A:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.28 (3H, m), 1.32 (3H, s), 1.36-1.76 (5H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 2.33 (1H, s), 3.04-3.27 (2H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.70-4.10 (4H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04-7.12 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.46-7.57 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 5.5 Hz).

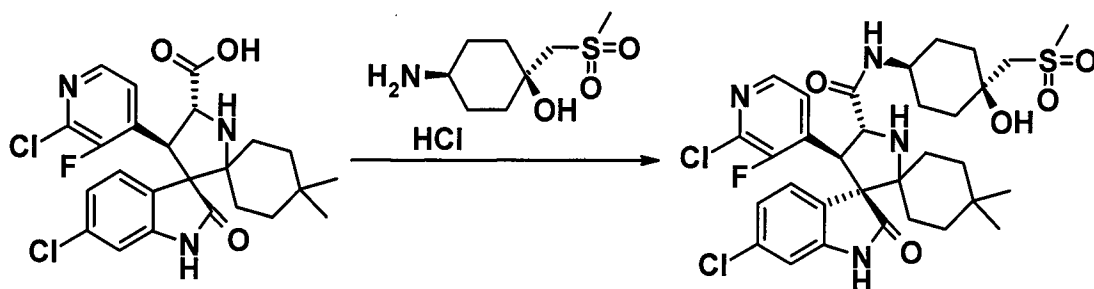
MS (ESI) m/z: 635 (M + H)⁺.

Isómero B:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.11-1.76 (11H, m), 2.00-2.07 (1H, m), 2.37-2.44 (1H, m), 3.08-3.30 (4H, m), 3.82-3.96 (2H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 4.21-4.33 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.05-7.10 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.46-7.62 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 635 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 87



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{cis-4-hidroxi-4-[(metilsulfonil)metil]ciclohexil}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

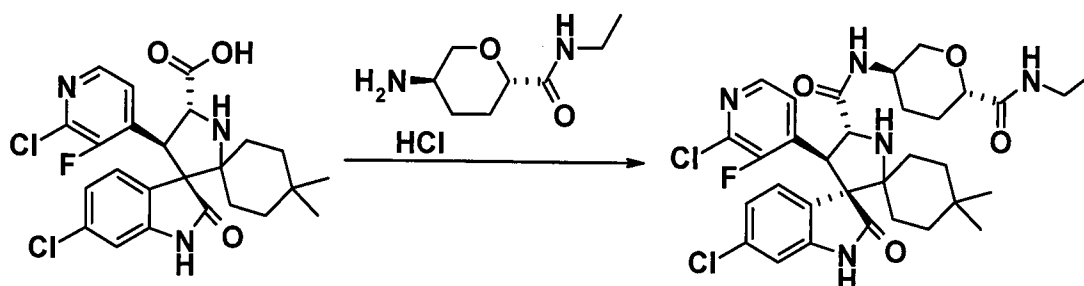
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (89 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 33 (0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 84 mg (67%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.60 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.93-1.00 (1H, m), 1.11-1.14 (1H, m), 1.22-1.25 (1H, m), 1.41-1.64 (9H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.44-3.49 (1H, m), 3.56 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.44 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.86 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.63

(1H, t, J = 5.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.2 Hz), 10.61 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 681 (M + H)⁺.

EJEMPLO 88

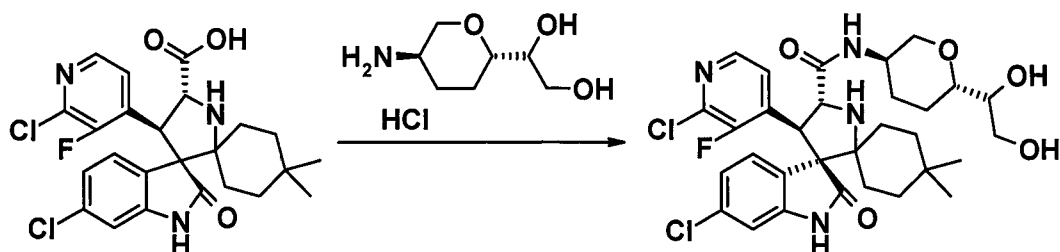


(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (160 mg, 0.33 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 34 (87 mg, 0.40 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 143 mg (67%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.16-1.24 (2H, m), 1.35-1.41 (1H, m), 1.43-1.62 (5H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 3.13 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.25-3.36 (2H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 4.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.64 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.52 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.1 Hz).

MS (ESI) m/z: 646 (M + H)⁺.

EJEMPLOS 89 y 90**(isómero A e isómero B)**

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(1,2-dihidroxietyl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (332 mg, 0.67 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 35 (160 mg, 0.80 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar una mezcla de diasterómeros. La mezcla de diasterómeros obtenidos se resolvió y purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IA, n-hexano:etanol = 1:1 (v/v)], para dar separadamente 100 mg (23%: isómero A) y 174 mg (40%: isómero B) de los compuestos del título como sólidos incoloros.

Isómero A:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.26 (2H, m), 1.33-1.39 (1H, m), 1.42-1.63 (5H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 1.82-1.89 (1H, m), 2.10-2.16 (2H, m), 2.56 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.09 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.27 (1H, br s), 3.40-3.45 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 3.69-3.75 (2H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.43-7.51 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

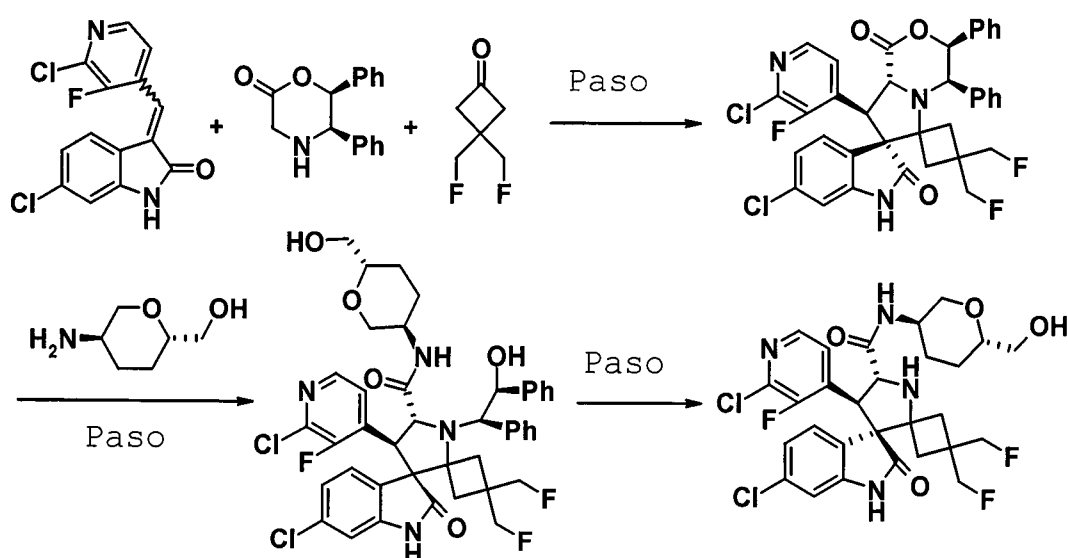
MS (ESI) m/z : 635 ($M + H$) $^+$.

Isómero B:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.10-1.24 (2H, m), 1.33-1.38 (1H, m), 1.43-1.54 (3H, m), 1.57-1.79 (5H, m), 2.09-2.14 (1H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 2.77 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 3.12 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.31 (1H, br s), 3.37-3.43 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.06-4.11 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.46-7.51 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 635 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 91



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difeníl-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 8 (5.0 g, 17.2 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (2.88 g, 21.5 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que

en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 10.2 g (87%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.82 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.35 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.84 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.07 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.90-3.98 (1H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.22-5.25 (1H, m), 6.30 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.84 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.14-7.27 (10H, m), 7.97 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.00 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 678 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (203 mg, 0.30 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 153 mg (63%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z : 809 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

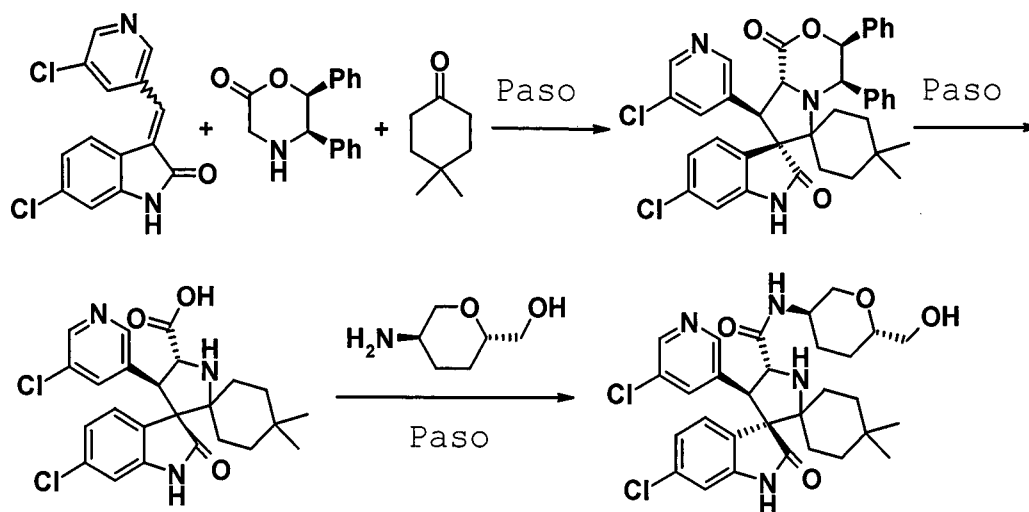
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (153 mg, 0.19 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y bajo enfriamiento con hielo se le agregó agua (3 ml), nitrato de cerio (IV) diamonio (207 mg, 0.38 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó carbonato de

potasio (104 mg, 0.76 mmol) y el material insoluble precipitado se separó por filtración a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (cloroformo:metanol = 100:0 → 40:1), y luego el residuo se disolvió en 2-propanol (10 ml) y se agitó a 50°C durante 2 días. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y luego el residuo se purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 2:3 (v/v)], para dar 67 mg (57%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.37-1.49 (1H, m), 1.55-1.78 (2H, m), 1.85-1.91 (1H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.48 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.16 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.74-3.94 (4H, m), 4.39 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.60-4.77 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 613 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 92**Paso 1**

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-Cloro-8'-(5-cloropiridin-3-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrol[2,1-c]-[1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 36 (1.35 g, 4.65 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 2.35 g (77%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.56 (3H, s), 0.67 (3H, s), 0.81-1.01 (1H, m), 1.16-1.44 (4H, m), 1.74-1.83 (1H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.82 (1H, d, J = 3.7 Hz), 5.03 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.61-6.68 (2H, m), 6.77-6.84 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m), 7.10-7.29 (9H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS (APCI) m/z: 652 (M + H)⁺.

Paso 2

Acido (4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(5-cloropiridin-3-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (2.29 g, 3.52 mmol) se

usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 12, para dar 827 mg (50%) del compuesto del título como un sólido pardo claro.

MS (APCI) m/z : 474 ($M + H$)⁺.

Paso 3

(3'R,4'R,5'R)-6"-Cloro-4'-(5-cloropiridin-3-il)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

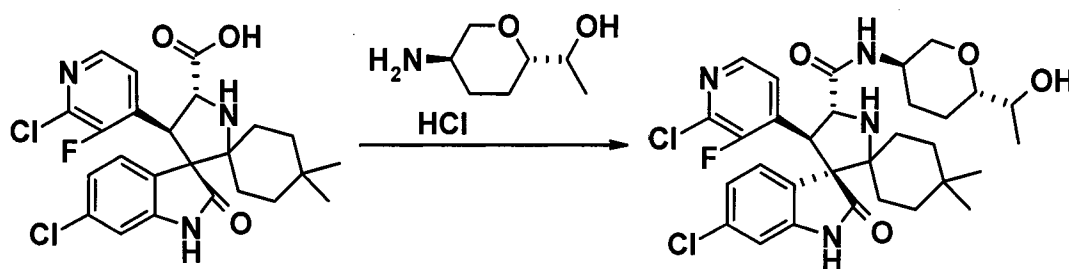
El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (200 mg, 0.42 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 2 (83 mg, 0.63 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 23 mg (9%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 0.67-0.71 (3H, m), 0.93-0.96 (3H, m), 1.15-1.24 (2H, m), 1.27-1.66 (5H, m), 1.69-1.86 (4H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 3.11-3.53 (4H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.26 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 587 ($M + H$)⁺.

EJEMPLOS 93 y 94

(isómero A e isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[1-hidroxi-etil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidro-diespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (300 mg, 0.61 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 30 (133 mg, 0.73 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar una mezcla de diasterómeros. La mezcla de diasterómeros obtenidos se resolvió y purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALCEL OD-H, n-hexano:etanol = 7:3 (v/v)], para dar separadamente 42 mg (11%: isómero A) y 233 mg (61%: isómero B) de los compuestos del título como sólidos incoloros.

Isómero A:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.09-1.25 (5H, m), 1.34-1.65 (5H, m), 1.69-1.79 (3H, m), 2.07 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.10-2.15 (1H, m), 3.13 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.20-3.25 (1H, m), 3.27 (1H, br s), 3.82-3.91 (2H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

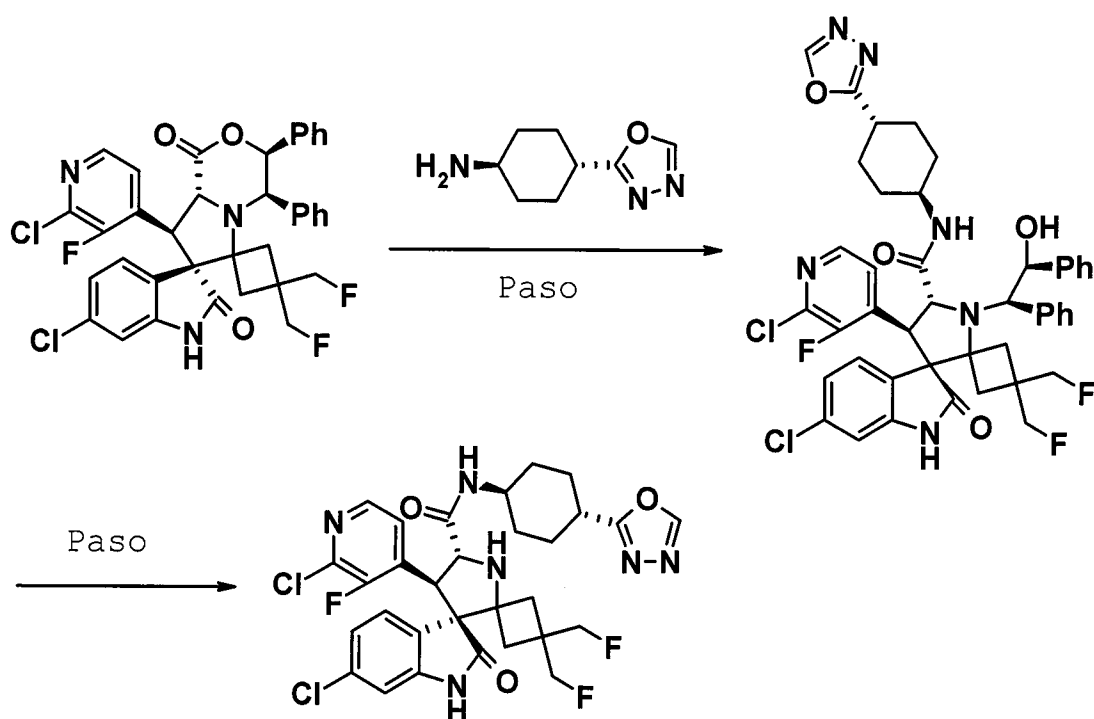
MS (ESI) m/z : 619 ($M + H$) $^+$.

Isómero B:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.17-1.24 (3H, m), 1.32-1.39 (1H, m), 1.42-1.64 (4H, m), 1.67-1.79 (3H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.64 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.02-3.08 (1H, m), 3.10 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.27 (1H, br s), 3.60-3.65 (1H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z: 619 (M + H)⁺.

EJEMPLO 95



Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 91 (203 mg, 0.30 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 60 mg (23%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

MS (ESI) m/z: 845 (M + H)⁺.

Paso 2

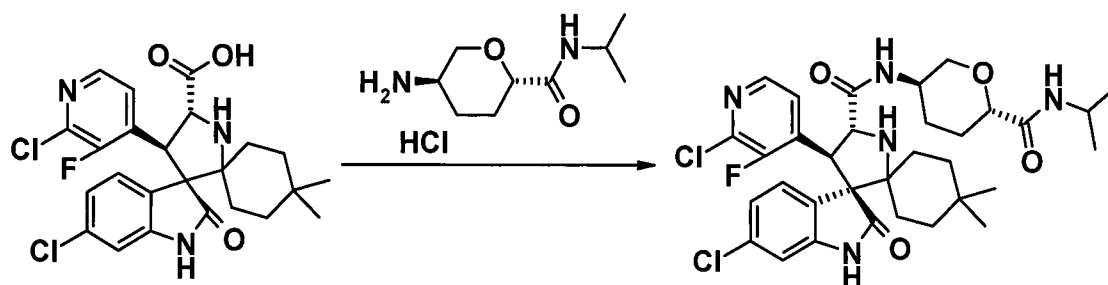
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-

dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (60 mg, 0.07 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 23 mg (58%) del compuesto del título como un sólido incoloro [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 1:4 (v/v)].

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.49-1.57 (2H, m), 1.67-1.75 (3H, m), 1.91 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.03-2.11 (3H, m), 2.22 (2H, t, J = 15.6 Hz), 2.49 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.99-3.04 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 3.81 (1H, s), 3.92 (1H, s), 4.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.6, 9.2 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 14.7, 8.7 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.62 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 649 (M + H)⁺.

EJEMPLO 96

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(isopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

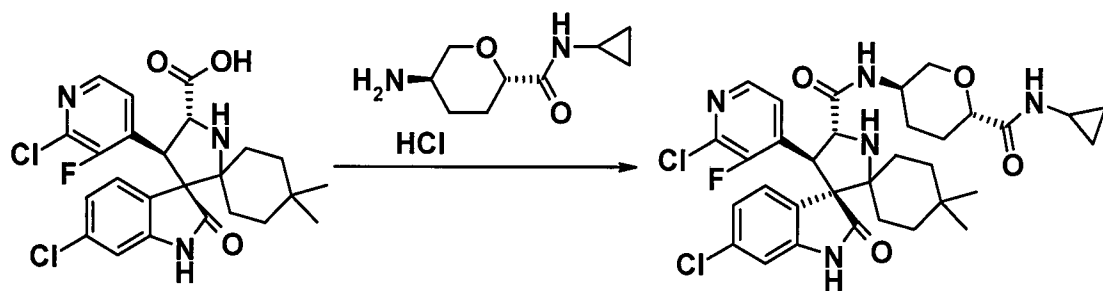
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 37 (80 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 182 mg (92%) del compuesto del título como

un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.16 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.17-1.22 (2H, m), 1.34-1.39 (1H, m), 1.44-1.77 (7H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 3.13 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.28 (1H, br s), 3.71-3.76 (1H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 4.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z : 662 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 97



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(ciclopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

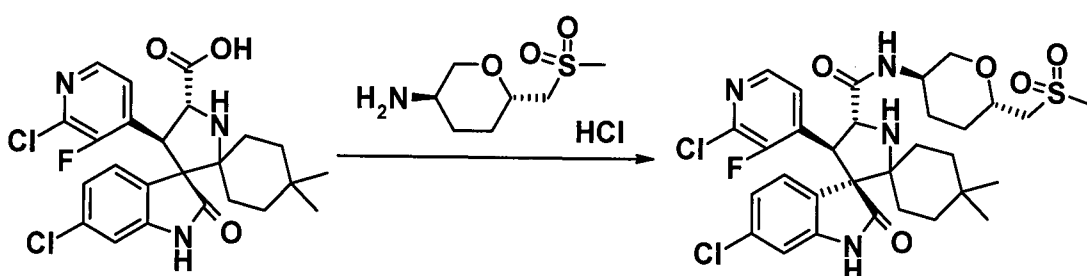
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 38 (79 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 163 mg (82%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.50-0.55 (2H, m), 0.68 (3H, s), 0.71-0.80 (2H, m), 0.95 (3H, s), 1.09-1.25 (2H, m), 1.33-1.1.80 (8H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 3.11 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.27 (1H, br s),

3.73-3.78 (1H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.57 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.47-7.52 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 658 (M + H)⁺.

EJEMPLO 98

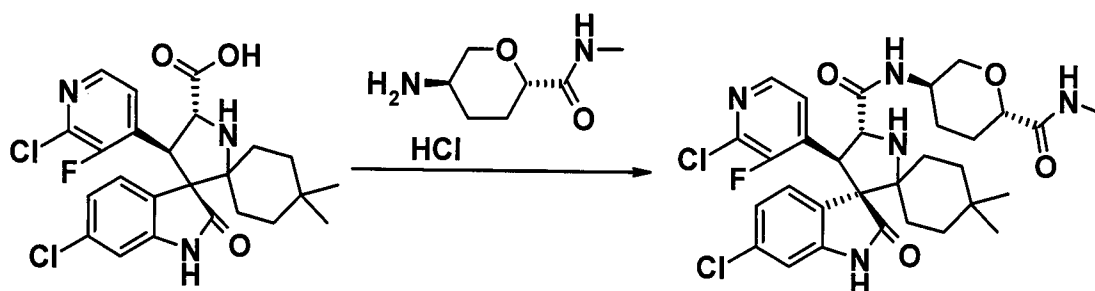


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-
{(3R,6S)-6-[(metilsulfonil)metil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-2''-oxo-1'',2''-
dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (94 mg, 0.19 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 39 (0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 86 mg (68%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.59 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.92-1.00 (1H, m), 1.10-1.13 (1H, m), 1.19-1.22 (1H, m), 1.38-1.88 (9H, m), 2.96 (3H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 3.41 (1H, dd, J = 14.9, 8.9 Hz), 3.50-3.52 (1H, m), 3.60-3.77 (3H, m), 4.46 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.63 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.0 Hz), 10.61 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 667 (M + H)⁺.

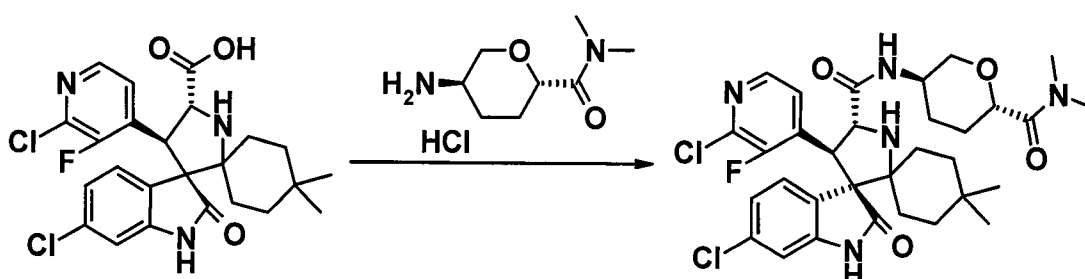
EJEMPLO 99

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(metilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 40 (70 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 157 mg (83%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.27 (2H, m), 1.34-1.39 (1H, m), 1.44-1.60 (5H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.82 (3H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.13 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.27 (1H, br s), 3.76-3.81 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.52-6.58 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.50 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.62 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 632 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 100

171

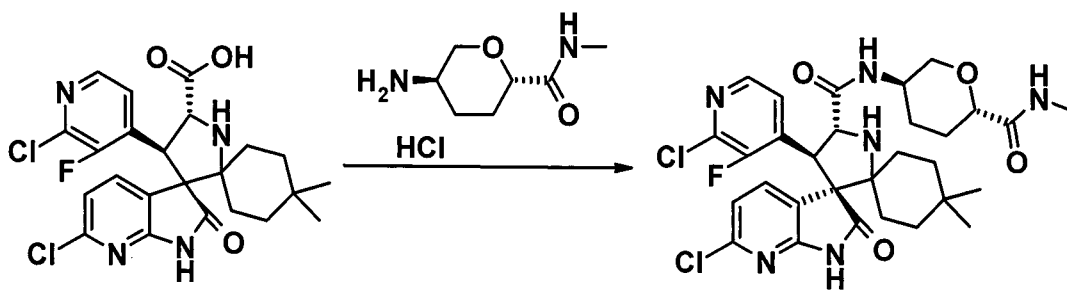
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 41 (75 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 136 mg (70%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.13-1.27 (2H, m), 1.35-1.40 (1H, m), 1.44-1.59 (4H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.25 (1H, t, $J = 10.1$ Hz), 3.27 (1H, br s), 3.89-3.99 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 10.8, 3.4$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 646 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 101



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(metilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (150 mg, 0.30

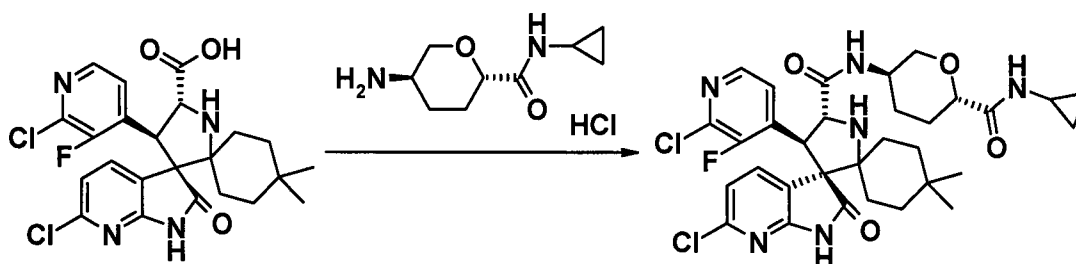
172

mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 40 (59 mg, 0.30 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 94 mg (49%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.13-1.27 (2H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 1.45-1.74 (7H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.83 (3H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.13 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.21-3.27 (1H, m), 3.77-3.81 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.52-6.57 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 633 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 102



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(ciclopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

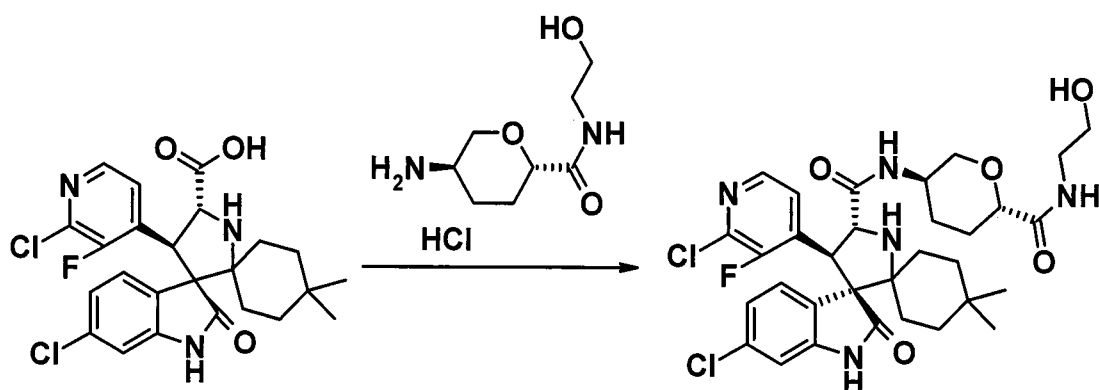
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 38 (60 mg, 0.27 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 106 mg (54%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.51-0.54 (2H, m), 0.70 (3H, s), 0.75-

0.80 (2H, m), 0.96 (3H, s), 1.13-1.19 (1H, m), 1.20-1.28 (1H, m), 1.34-1.39 (1H, m), 1.43-1.76 (7H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.11 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.24 (1H, br s), 3.76 (1H, dd, J = 11.0, 2.3 Hz), 3.85-3.90 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 10.8, 3.0 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.56 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 2.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.26 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 659 (M + H)⁺.

EJEMPLO 103



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[(2-hidroxietil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 42 (81 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 86 mg (43%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

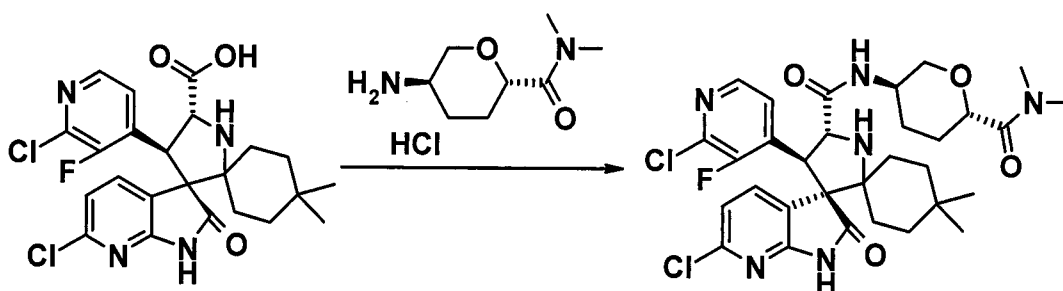
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.13-1.28 (2H, m), 1.33-1.40 (1H, m), 1.45-1.65 (5H, m), 1.68-1.81 (2H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 3.14 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.27 (1H, br s), 3.40-3.48 (2H, m),

174

3.70-3.75 (2H, m), 3.80 (1H, dd, J = 11.1, 2.3 Hz), 3.86-3.95 (1H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.64 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.85-6.89 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 7.9, 2.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 5.1 Hz).

MS (ESI) m/z: 662 (M + H)⁺.

EJEMPLO 104



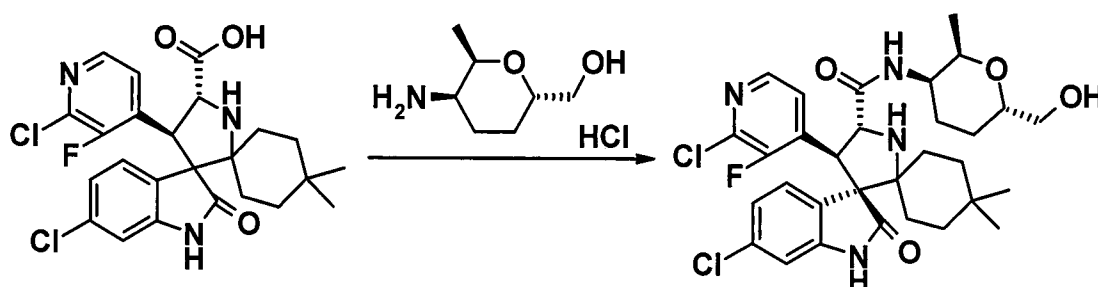
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 41 (75 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 105 mg (54%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.13-1.29 (2H, m), 1.36-1.41 (1H, m), 1.46-1.66 (5H, m), 1.72-1.77 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.23-3.29 (2H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J = 9.6, 3.2 Hz), 4.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.12 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 647 (M + H)⁺.

EJEMPLO 105



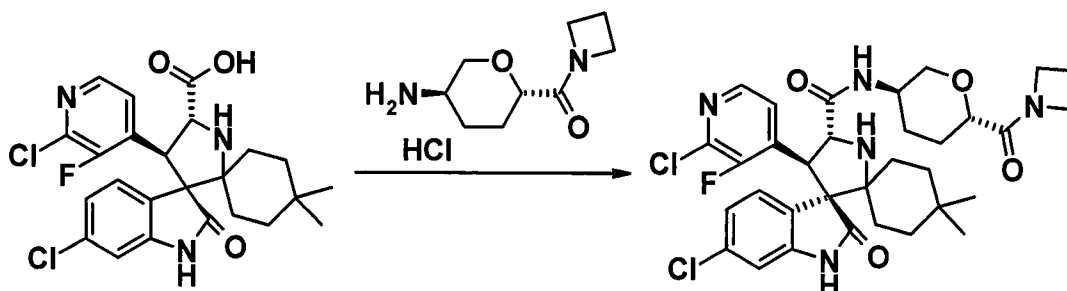
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(2R,3R,6S)-6-(hidroximetil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (85 mg, 0.17 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 7 del ejemplo de referencia 43 (38 mg, 0.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 43 mg (40%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.69 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.12-1.26 (6H, m), 1.35-1.94 (10H, m), 3.28 (1H, br s), 3.47-3.58 (1H, m), 3.68-4.17 (4H, m), 4.49 (1H, d, J = 9.17 Hz), 4.65 (1H, d, J = 9.17 Hz), 6.74 (1H, d, J = 1.83 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.25, 1.83 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.04 Hz).

MS (ESI) m/z: 619 (M + H)⁺.

EJEMPLO 106



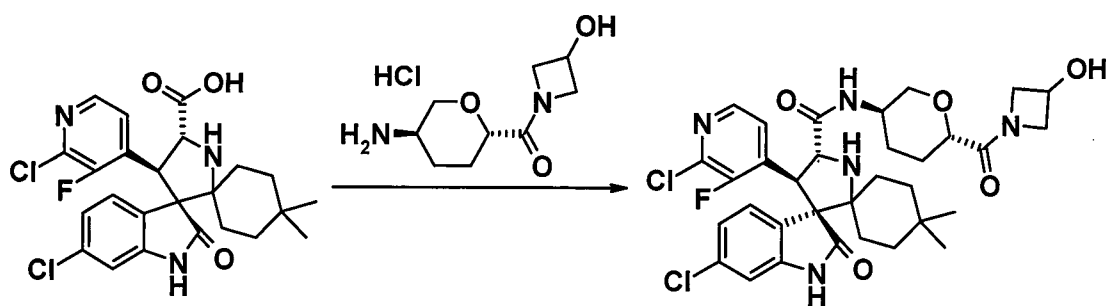
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-(Azetidin-1-ilcarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 44 (99 mg, 0.45 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 26 mg (13%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.12-1.23 (2H, m), 1.33-1.40 (1H, m), 1.45-1.65 (5H, m), 1.68-1.84 (3H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.23-2.31 (2H, m), 3.13 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.26 (1H, s), 3.86-3.92 (1H, m), 3.93 (1H, dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.05-4.08 (1H, m), 4.32 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.49 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 660 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 107



(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

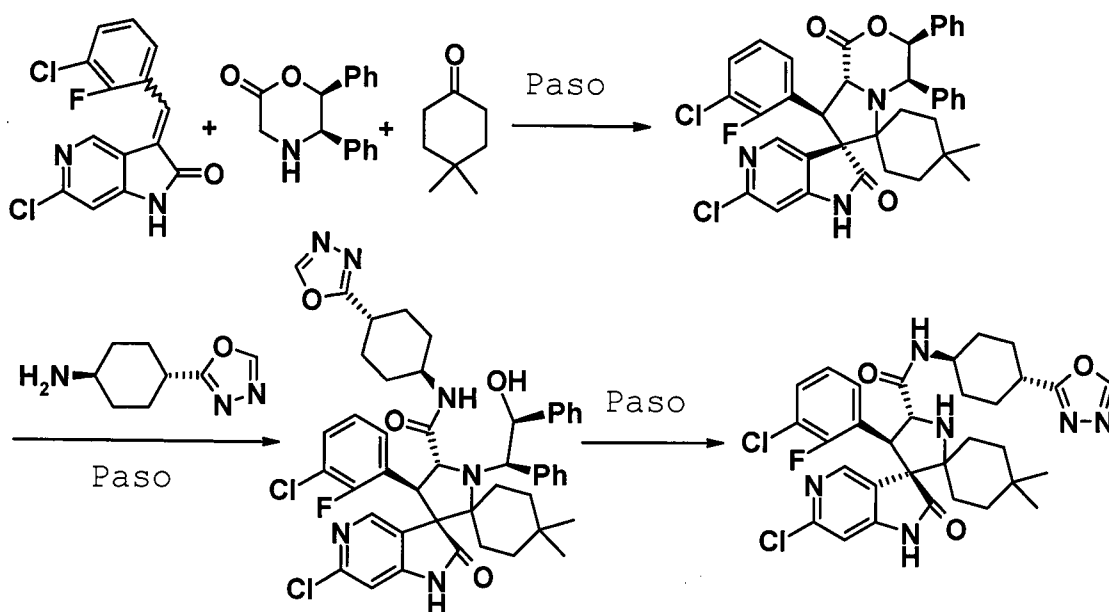
177

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 45 (106 mg, 0.45 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 60 mg (30%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.23 (2H, m), 1.33-1.40 (1H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.67-1.83 (3H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.42-2.58 (1H, m), 3.12 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.25 (1H, br s), 3.83-3.91 (2H, m), 3.94 (1H, dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz), 4.01-4.07 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J = 10.5, 4.1$ Hz), 4.23-4.28 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.50-4.56 (1H, m), 4.59-4.66 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.54-7.58 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 674 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 108



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6"-Cloro-8'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-

me

3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-1',2"(1"H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 46 (3.94 g, 12.7 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 6.51 g (76%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.20 (3H, s), 0.54 (3H, s), 0.94-1.01 (3H, m), 1.29-1.42 (4H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 2.22-2.26 (1H, m), 4.60 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.84 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.36 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.74 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.87 (1H, s), 7.05-7.32 (10H, m), 7.79 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.22 (1H, s).

Paso 2

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.38 g, 2.06 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 3 (1.03g, 6.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 5, para dar 0.95 g (55%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 837 (M + H)⁺.

Paso 3

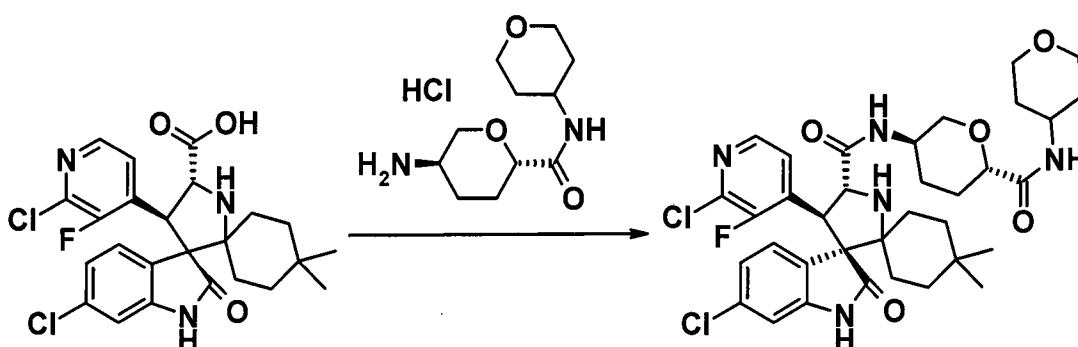
(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (950 mg, 1.18 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 350 mg (46%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.73 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.12-1.24 (2H, m), 1.38-2.26 (14H, m), 3.01-3.04 (1H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.05 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.22-7.26 (1H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.85 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 641 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 109



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[(3R,6S)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoi)tetrahidro-2H-piran-3-il]-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

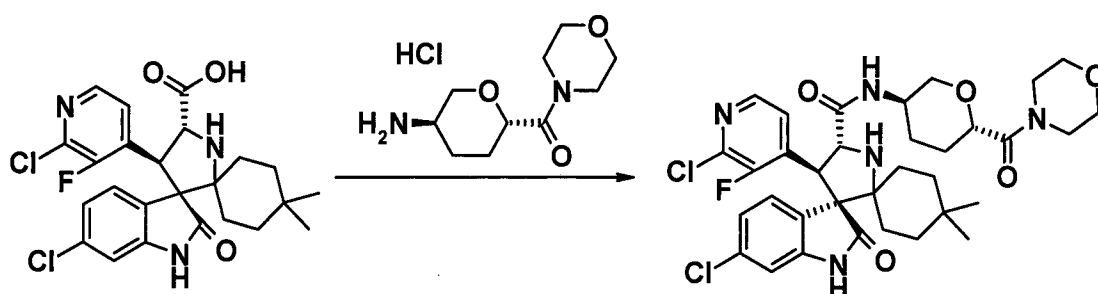
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 47 (95 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 121 mg (57%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.25 (2H, m), 1.37 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.47-1.77 (9H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 3.14 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.29 (1H, br s), 3.43-3.51 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.86-4.02 (4H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 10.8, 3.4$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz),

7.49-7.52 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 702 (M + H)⁺.

EJEMPLO 110



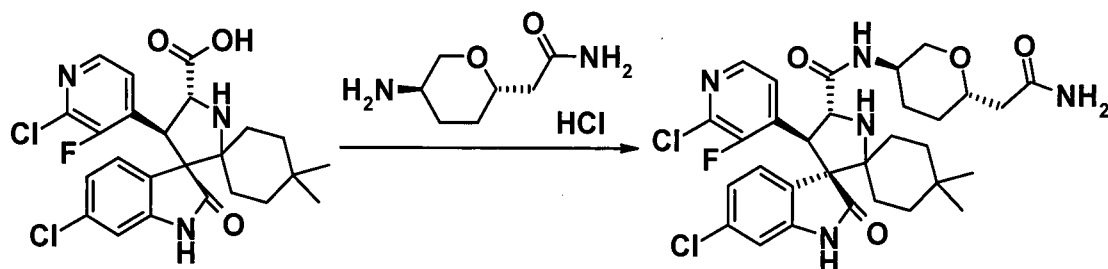
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 48 (112 mg, 0.45 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 98 mg (47%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.25 (2H, m), 1.37 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.45-1.65 (4H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 11.0, 9.2 Hz), 3.26 (1H, br s), 3.52-3.59 (2H, m), 3.63-3.73 (6H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.03 (1H, dd, J = 10.1, 3.7 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 8.0, 3.4 Hz), 4.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.5 Hz).

MS (ESI) m/z: 688 (M + H)⁺.

101

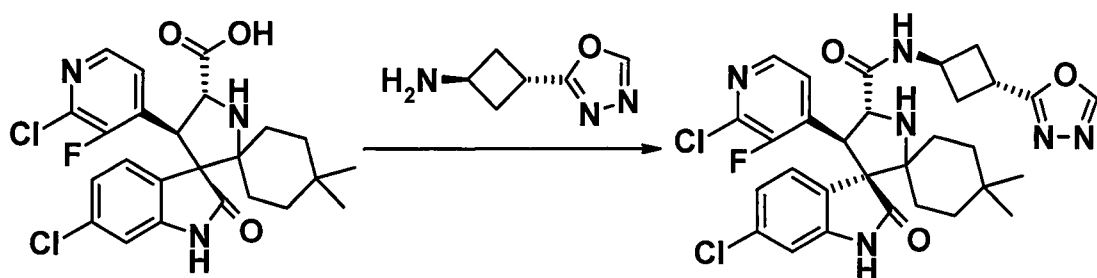
EJEMPLO 111

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-(2-Amino-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (89 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 49 (0.15 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 31 mg (32%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.67 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.11-1.26 (2H, m), 1.36 (1H, dd, J = 12.9, 2.0 Hz), 1.45-1.82 (8H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.37-2.46 (2H, m), 3.14 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.29 (1H, s), 3.65-3.71 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.03-4.06 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.62 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.68 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 654 (M + Na)⁺.

EJEMPLO 112

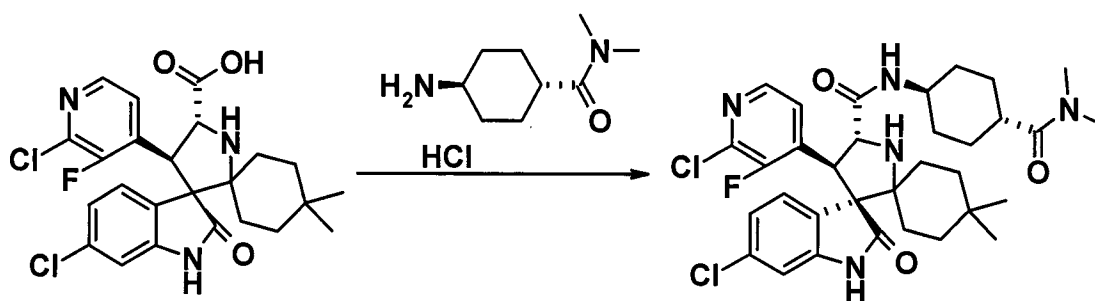
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (1.00 g, 2.03 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 50 (391 mg, 2.81 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 753 mg (60%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.69 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.12-1.24 (2H, m), 1.33-1.40 (1H, m), 1.52-1.69 (2H, m), 1.77-1.92 (3H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.76-3.82 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.57-4.65 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 613 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 113



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-4-(dimetilcarbamoi)ciclohexil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

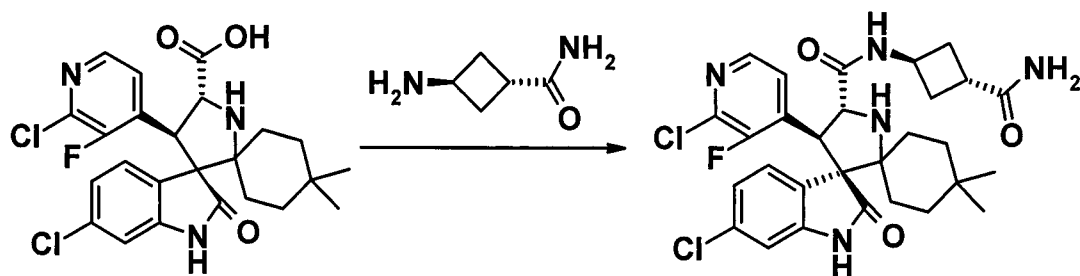
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (29 mg, 0.06

mmol) y clorhidrato de trans-4-amino-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (WO 2008/068171) (17 mg, 0.08 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 36 mg (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.08-1.40 (6H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 1.56-1.91 (6H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.66-3.79 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.49-7.57 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.09 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 644 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 114



(3'R,4'S,5'R)-N-(trans-3-Carbamoilciclobutil)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (90 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 51 (21 mg, 0.18 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 66 mg (61%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

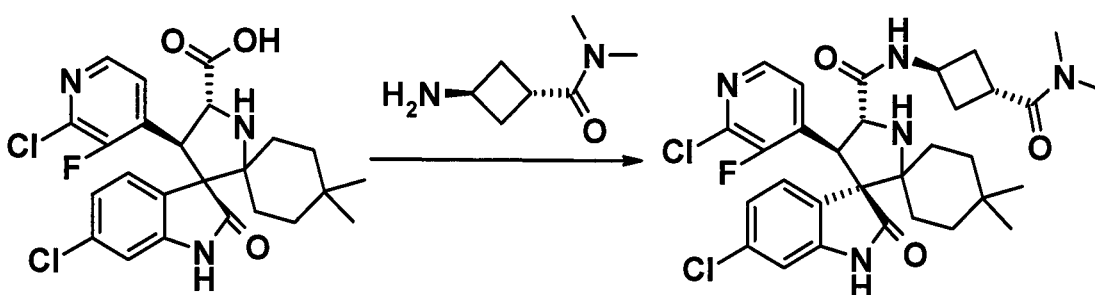
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.79 (8H, m), 2.24-2.41 (2H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 2.99-3.09 (1H, m), 3.73 (1H, br s),

104

4.40-4.52 (2H, m), 4.65 (1H, d, $J = 9.17$ Hz), 5.39 (2H, br s), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.25, 1.8$ Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.46-7.51 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 588 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 115



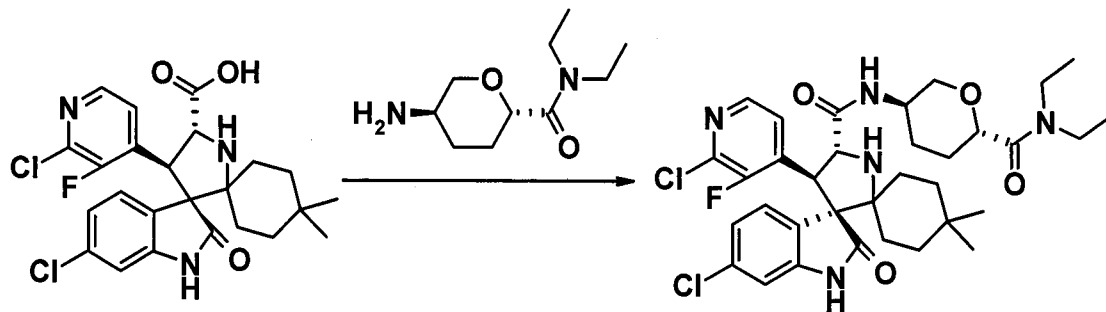
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-3-(dimetilcarbamoil)ciclobutil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (90 mg, 0.18 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 52 (26 mg, 0.18 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 35 mg (31%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.69 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.78 (8H, m), 2.19-2.38 (2H, m), 2.66-2.81 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.23-3.37 (2H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.8, 1.83$ Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 616 ($M + H$)⁺.

105

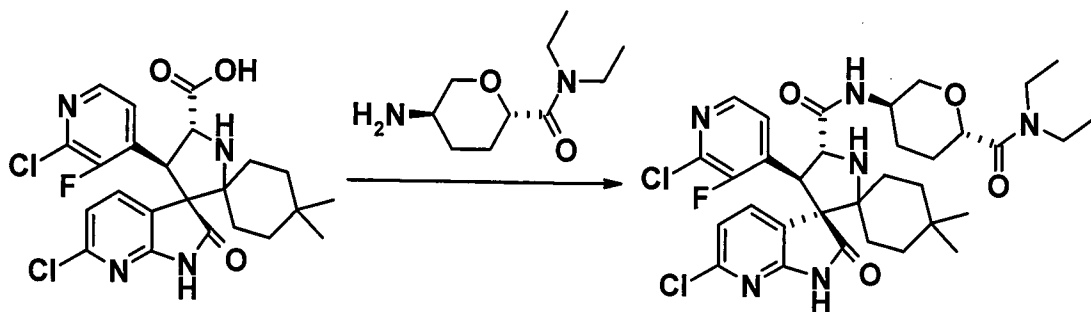
EJEMPLO 116

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(diethylcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 53 (73 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 124 mg (61%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.20-1.23 (2H, m), 1.37 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.46-1.67 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 3.23-3.51 (6H, m), 3.90-3.99 (1H, m), 4.05 (1H, dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz), 4.42-4.47 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.49 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 674 ($M + H$) $^+$.

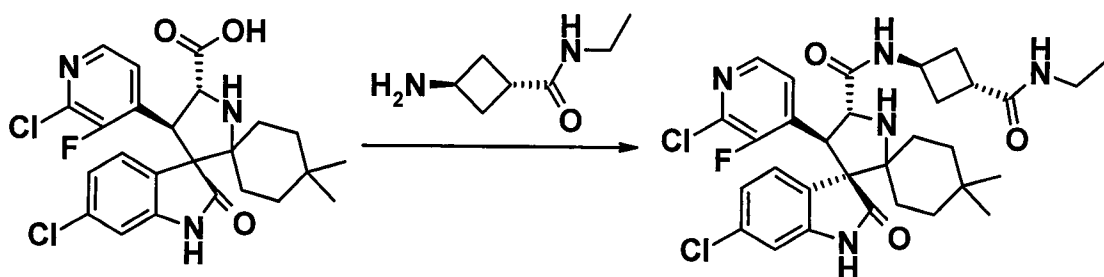
EJEMPLO 117

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(diethylcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 47 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 53 (72 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 129 mg (68%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.20-1.27 (2H, m), 1.38 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 1.46-1.66 (5H, m), 1.73-1.77 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 3.22-3.48 (6H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.28 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 675 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 118

187

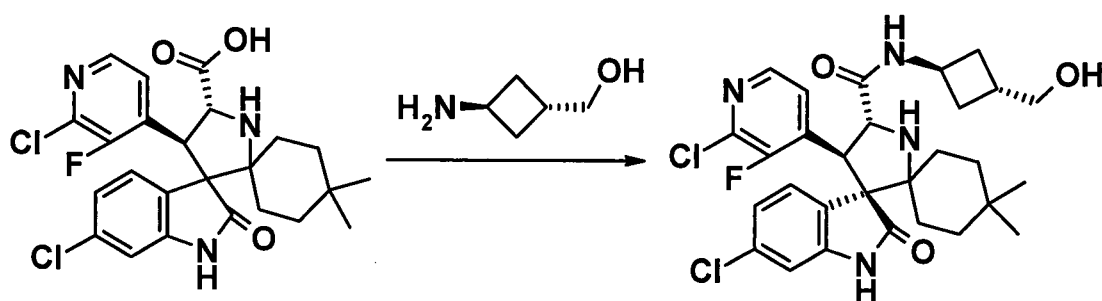
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-3-(etilcarbamoil)ciclobutil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (110 mg, 0.22 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 54 (41 mg, 0.29 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 42 mg (31%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.07-1.40 (7H, m), 1.51-1.91 (4H, m), 2.22-2.35 (2H, m), 2.47-2.61 (2H, m), 2.96-3.06 (1H, m), 3.20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.41-4.56 (2H, m), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 616 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 119



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-3-(hidroximetil)ciclobutil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

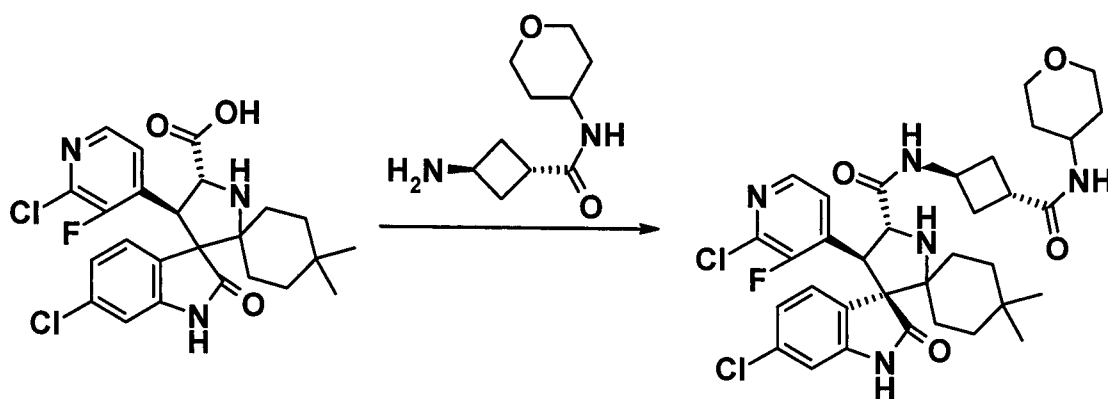
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (55 mg, 0.11 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 55 (11 mg,

0.11 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 55 mg (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.08-1.42 (4H, m), 1.51-1.92 (4H, m), 2.05-2.49 (5H, m), 3.60 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.26-4.37 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 1.83$ Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 575 ($M + H$) $^+$

EJEMPLO 120



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[trans-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)ciclobutil]-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (95 mg, 0.19 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 56 (46 mg, 0.23 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 66 mg (51%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

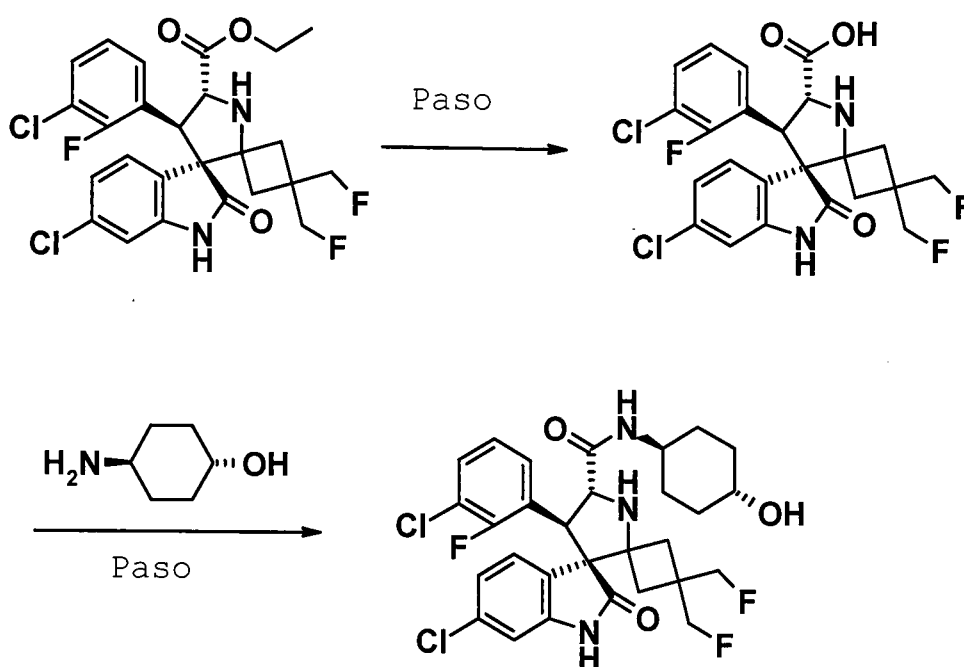
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.09-1.91 (12H, m), 2.22-2.36 (2H, m), 2.47-2.61 (2H, m), 2.96-3.06 (1H, m), 3.41-3.52 (2H,

10^a

m), 3.81-3.97 (3H, m), 4.48 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 7.62-7.68 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 672 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 121



Paso 1

Acido (3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 57 (1.95 g, 3.70 mmol) se disolvió en etanol (37 ml), se le agregó una solución de hidróxido de sodio 1N (7.4 ml, 7.40 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a 50°C durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se neutralizó agregando ácido clorhídrico 1N (7.4 ml, 7.40 mmol) a 0°C, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se recogió por filtración y se secó para dar 2.02 g (100%) del compuesto del título como un sólido

incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.92 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.44 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.69 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.91 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 14.4, 9.4$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 15.8, 9.4$ Hz), 4.66 (1H, dd, $J = 15.8, 9.4$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz).

Paso 2

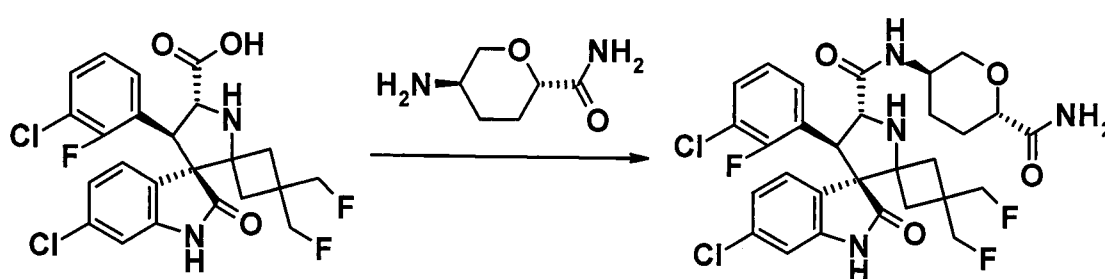
(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro-[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (70 mg, 0.14 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (19.4 mg, 0.17 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 56 mg (67%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.25-1.42 (5H, m), 1.68 (1H, dd, $J = 13.7, 2.3$ Hz), 1.81-2.00 (5H, m), 2.07 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.47 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.50-3.64 (2H, m), 3.76-3.93 (2H, m), 4.36 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.58-4.76 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.53-7.58 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 596 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 122



191

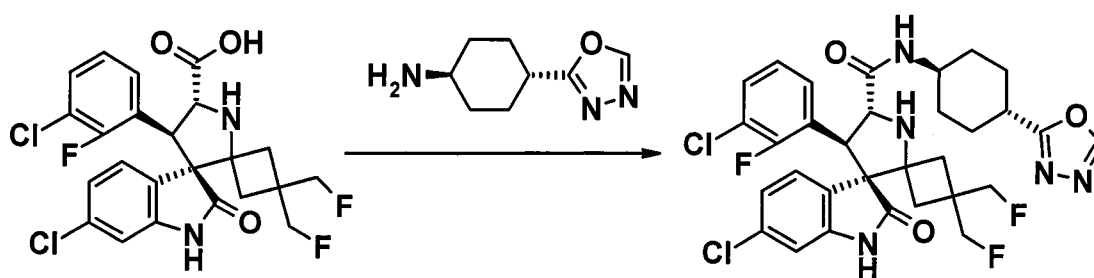
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-
cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro-
[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (70 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 28 (26.8 mg, 0.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 72 mg (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.52-1.71 (3H, m), 1.89 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.04-2.19 (3H, m), 2.48 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.17 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.74-3.92 (4H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.59-4.77 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.52-7.57 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 625 (M + H)⁺.

EJEMPLO 123



(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-N-
[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclobutano-
1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

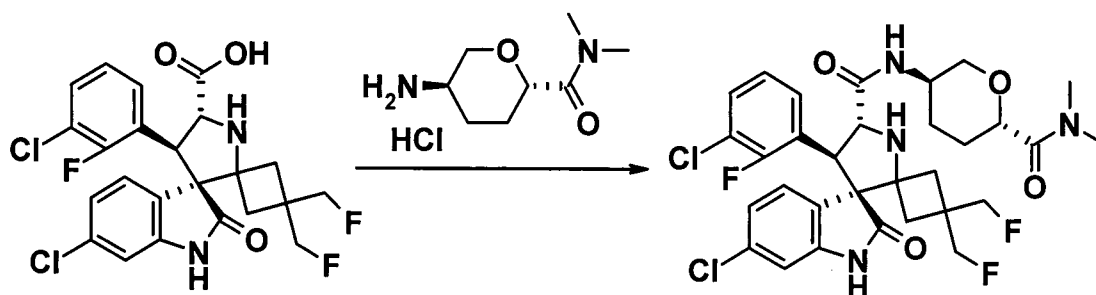
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 3(32 mg,

0.19 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 91 mg (87%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.37-1.58 (2H, m), 1.64-1.80 (3H, m), 1.90 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.99 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.07-2.27 (4H, m), 2.49 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 2.96-3.04 (1H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 3.79-3.91 (2H, m), 4.39 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.59-4.78 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.54-7.59 (1H, m), 8.85 (1H, d, $J = 1.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 648 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 124



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

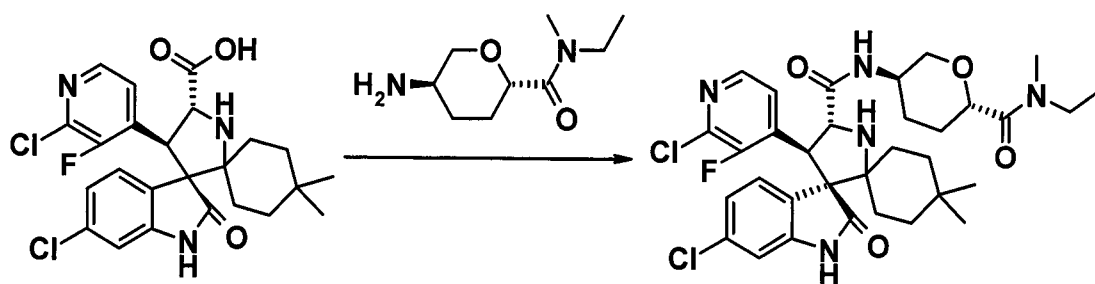
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 41 (33.1 mg, 0.19 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 79 mg (75%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.62-1.73 (2H, m), 1.77-1.92 (3H, m), 2.07 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 2.11-2.18 (1H, m), 2.49 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 2.92 (3H,

s), 3.09 (3H, s), 3.23 (1H, t, $J = 10.1$ Hz), 3.77-3.95 (4H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 9.8$, 3.4 Hz), 4.38 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.60-4.77 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.1 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.1 Hz), 7.52-7.57 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 653 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 125



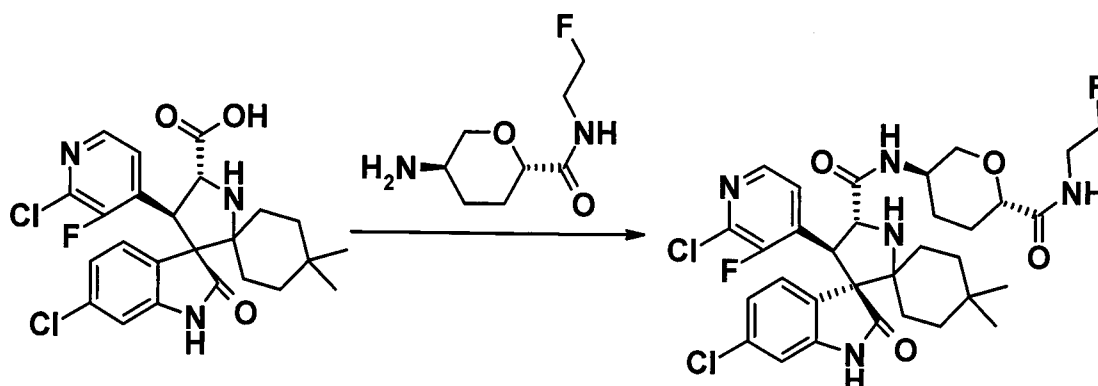
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-etil(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 58 (67 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 122 mg (62%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.26 (5H, m), 1.37 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.45-1.66 (4H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.91-3.05 (3H, m), 3.25 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 3.28 (1H, br s), 3.34-3.51 (2H, m), 3.92-3.98 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.2$, 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.1 Hz), 7.50 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z: 660 (M + H)⁺.

EJEMPLO 126

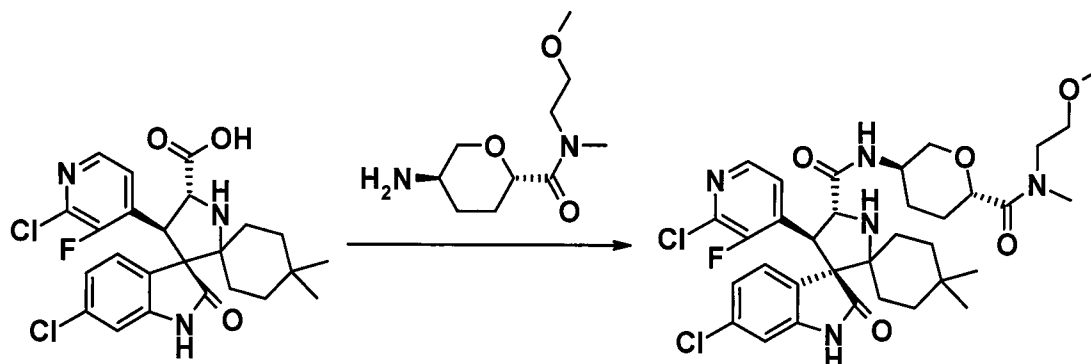


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[(2-fluoroetil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 59 (68 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 97 mg (49%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.25 (2H, m), 1.32-1.83 (8H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 3.15 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.28 (1H, br s), 3.49-3.69 (2H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11.0, 2.3 Hz), 3.86-3.95 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.52-4.57 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.91 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.5 Hz).

MS (ESI) m/z: 664 (M + H)⁺.

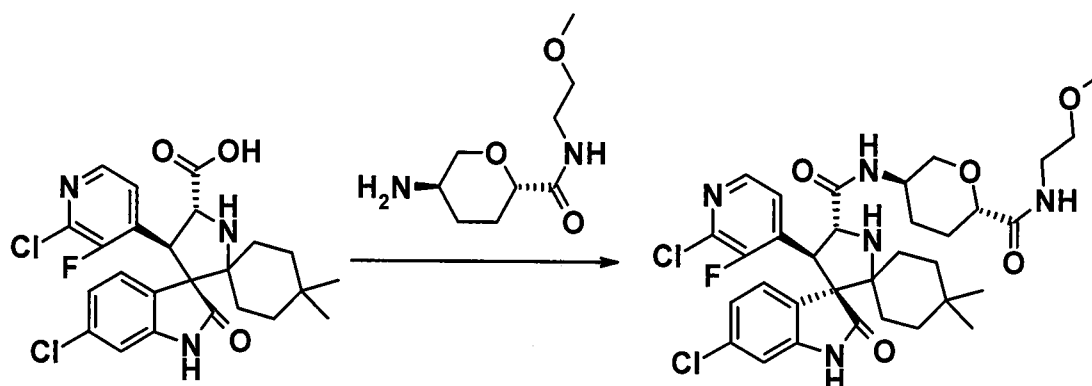
EJEMPLO 127

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{(3R,6S)-6-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 60 (78 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 143 mg (69%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.10-1.25 (2H, m), 1.34-1.41 (1H, m), 1.45-1.67 (4H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.96-3.14 (3H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.38-3.80 (5H, m), 3.91-3.97 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 690 ($M + H$) $^+$.

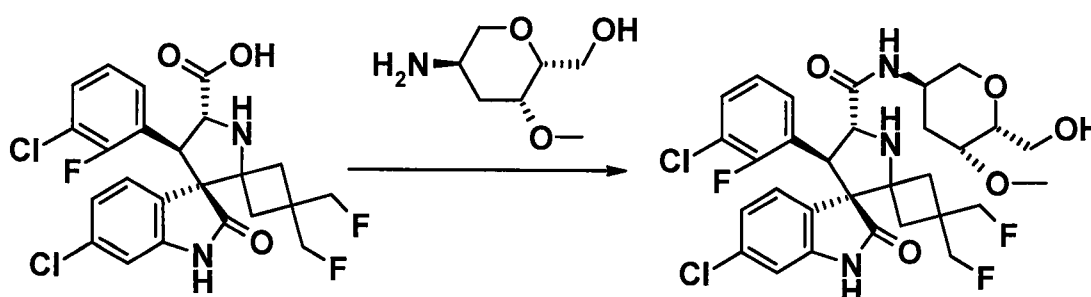
EJEMPLO 128

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{(3R,6S)-6-[(2-metoxietil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 61 (73 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 121 mg (60%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.81 (10H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 3.14 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.27 (1H, br s), 3.36 (3H, s), 3.40-3.53 (4H, m), 3.79 (1H, dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz), 3.86-3.96 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.84-6.88 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 676 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 129

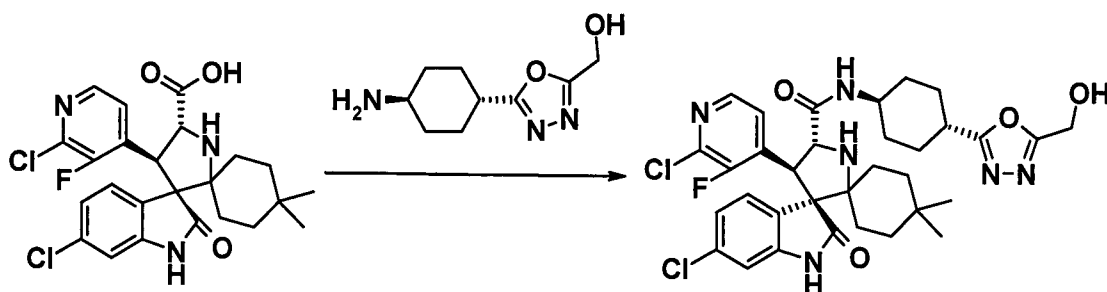
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (100 mg, 0.20 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 5 del ejemplo de referencia 27 (65 mg, 0.40 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 95 mg (74%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41-1.50 (1H, m), 1.65-1.86 (2H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 2.36-2.52 (2H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 3.66-4.32 (7H, m), 4.40 (2H, br s), 4.54-4.82 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 7.11-7.23 (3H, m), 7.36-7.48 (3H, m).

MS (ESI) m/z: 642 (M + H)⁺.

EJEMPLO 130



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{trans-4-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexil}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

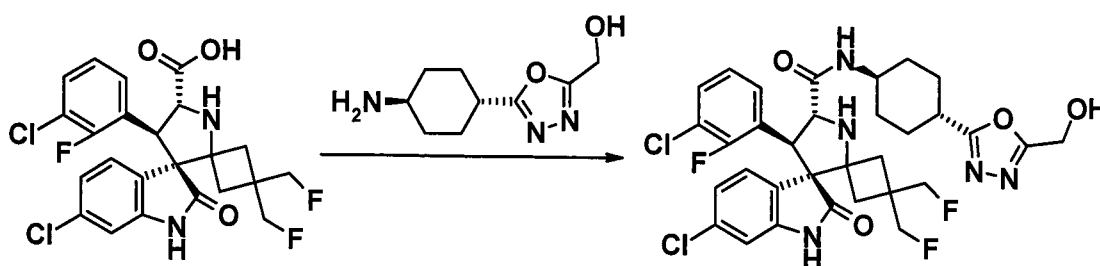
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (64 mg, 0.12 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 62 (27 mg, 0.13 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 55 mg (67%) del compuesto del título como

un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.11-1.28 (2H, m), 1.31-1.43 (3H, m), 1.45-1.81 (7H, m), 2.10-2.28 (4H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.18-3.43 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.83 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 671 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 131



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-{trans-4-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexil}-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3'-indol]-5'-carboxamida

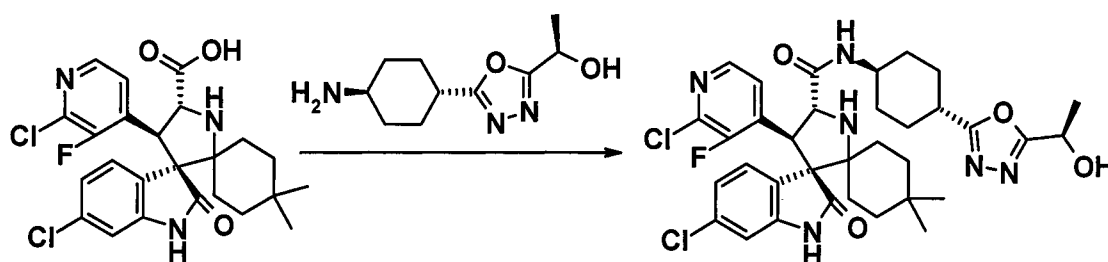
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (60 mg, 0.12 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 62 (26 mg, 0.13 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 46 mg (57%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 1.37-1.47 (1H, m), 1.47-1.57 (1H, m), 1.63-1.78 (3H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 2.97 (1H, tt, $J = 12.0, 3.7$ Hz), 3.71 (1H, tt, $J = 11.5, 4.0$ Hz), 3.77-3.93 (2H, m), 4.39 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.61-4.77 (4H, m), 6.81 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J =$

8.0, 1.7 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.54-7.59 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 678 (M + H)⁺.

EJEMPLO 132

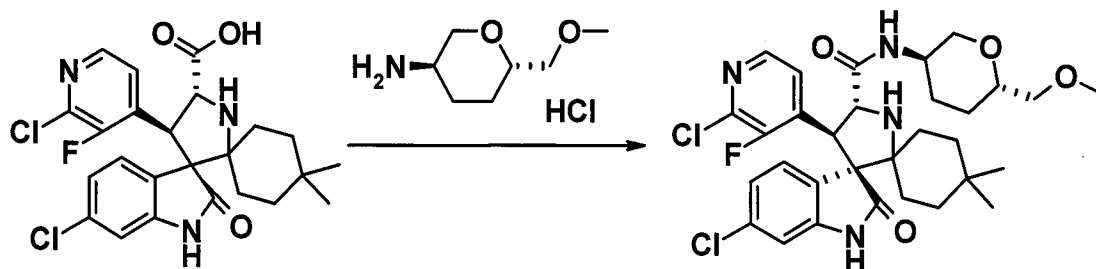


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-(trans-4-{5-[(1R)-1-hidroxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}ciclohexil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (74 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 63(33 mg, 0.16 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 71 mg (73%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.68 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.27 (2H, m), 1.29-1.43 (3H, m), 1.44-1.55 (2H, m), 1.56-1.81 (8H, m), 2.09-2.28 (4H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.71-3.82 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.01-5.11 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 1.72 Hz), 7.05-7.08 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 5.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 685 (M + H)⁺.

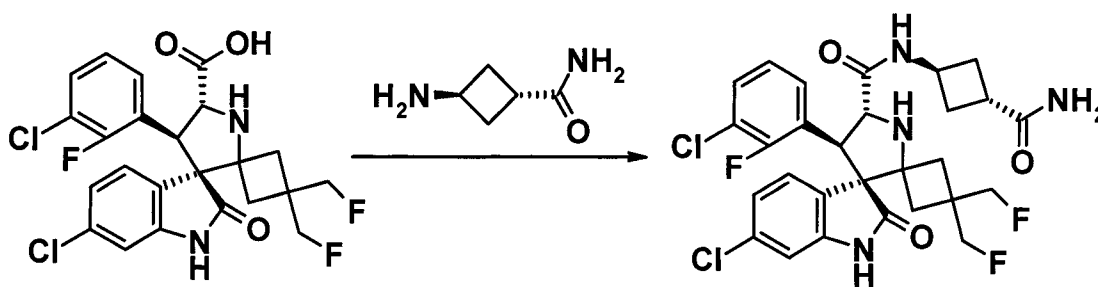
EJEMPLO 133

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 64 (70 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 156 mg (84%) del compuesto del título como un sólido anaranjado pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.08-1.65 (8H, m), 1.68-1.77 (3H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 3.13 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.27 (1H, br s), 3.33-3.45 (5H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.87-3.96 (1H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.46-7.51 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 619 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 134

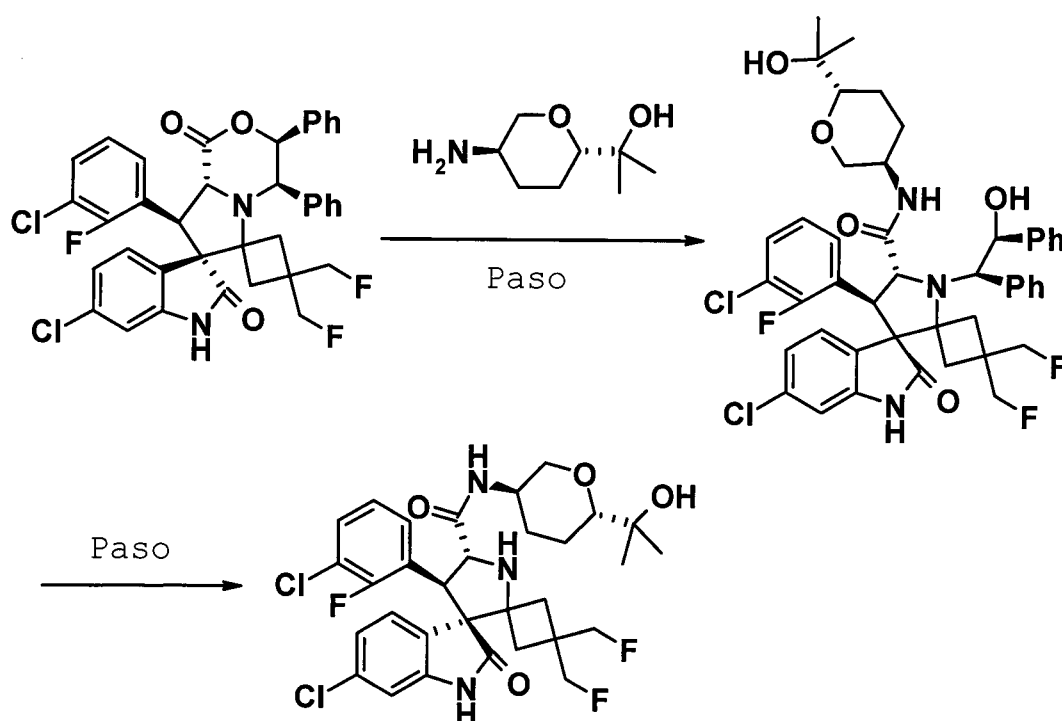
(3'R,4'S,5'R)-N-(trans-3-Carbamoilciclobutil)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (75 mg, 0.15 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 51 (19 mg, 0.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 66 mg (74%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.67 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.89 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 2.08 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 2.19-2.37 (2H, m), 2.44-2.63 (3H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 4.34-4.50 (4H, m), 4.59-4.81 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.00-7.13 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.48-7.59 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 595 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 135



Paso 1

(4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-
[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-
piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-
carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 38 (200 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 5 (159 mg, 1.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 118 mg (47%) del compuesto del título como un sólido amorfo pardo.

MS (ESI) m/z: 836 (M + H)⁺.

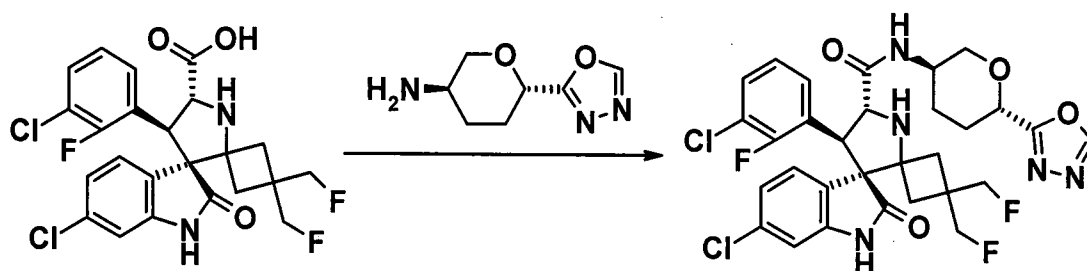
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-
[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2"-oxo-1",2"-
dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (118 mg, 0.14 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 40 mg (44%) del compuesto del título como un sólido incoloro [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 7:3 (v/v)].

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.14 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.60 (2H, m), 1.68 (1H, d, J = 13.7 Hz), 1.83 (1H, d, J = 10.5 Hz), 1.89 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.02-2.12 (2H, m), 2.48 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.71-3.95 (4H, m), 4.38 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.59-4.76 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.52-7.56 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 640 (M + H)⁺.

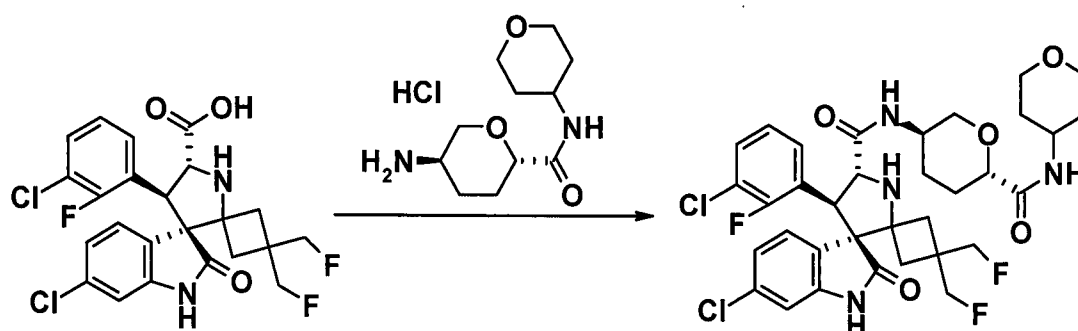
EJEMPLO 136

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia 18 (33 mg, 0.19 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 79 mg (75%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.66-1.76 (2H, m), 1.85 (1H, dd, $J = 13.3, 2.7$ Hz), 2.04-2.35 (4H, m), 2.40 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.33-3.40 (1H, m), 3.78-4.13 (5H, m), 4.36-4.44 (2H, m), 4.56-4.82 (3H, m), 6.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.43 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 650 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 137

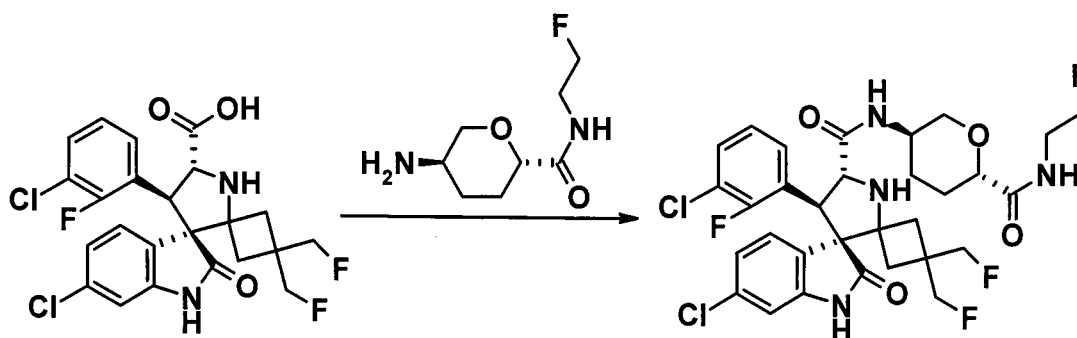
(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2"-oxo-N-[(3R,6S)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-1",2"-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (70 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 47 (45 mg, 0.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 79 mg (79%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.71 (5H, m), 1.81-1.91 (3H, m), 2.03 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 2.14-2.21 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.39 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.10 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.43-3.51 (2H, m), 3.74-4.03 (8H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.33-4.41 (2H, m), 4.55-4.76 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.87-6.92 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.92 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 709 ($M + H$) $^+$.

205

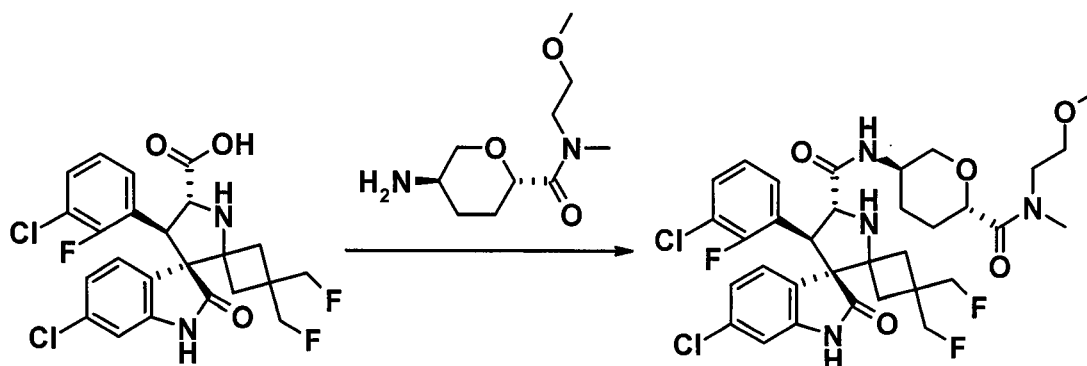
EJEMPLO 138

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-[(2-fluoroetil)carbamoyl]tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (70 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 59 (32 mg, 0.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 64 mg (68%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.71 (3H, m), 1.84 (1H, dd, $J = 13.7, 2.8$ Hz), 2.01-2.07 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.39 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.12 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.47-3.70 (2H, m), 3.78-4.02 (5H, m), 4.10-4.16 (1H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 4.44 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.54-4.77 (3H, m), 6.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 7.41-7.47 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 671 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 139

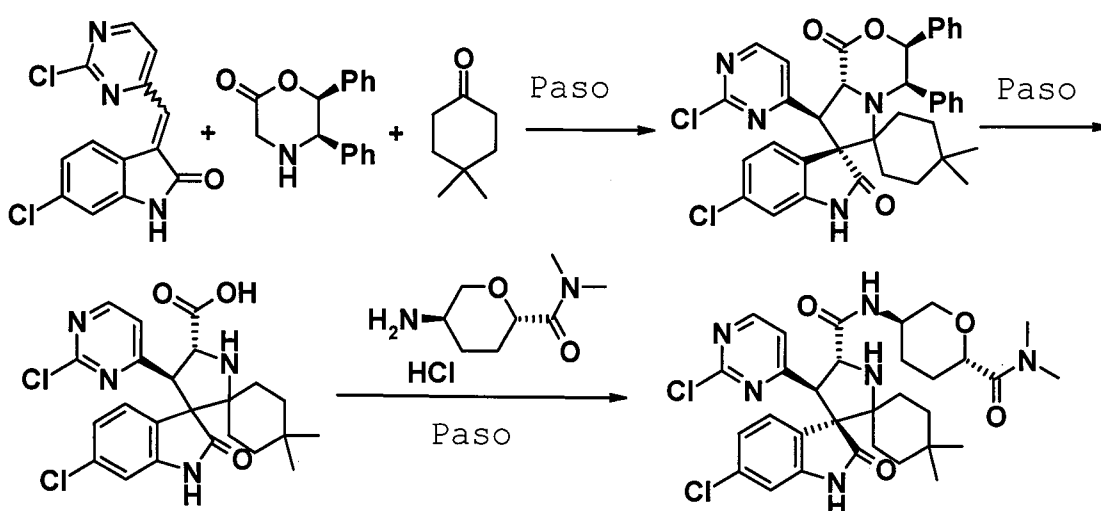
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-
{(3R,6S)-6-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-2''-oxo-1'',2''-
dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (70 mg, 0.14 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 60 (36 mg, 0.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 49 mg (52%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.61 (3H, m), 1.70 (1H, dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz), 1.81-2.11 (4H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.41 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 2.91-3.17 (2H, m), 3.23 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.49-3.63 (3H, br s), 3.78-4.23 (6H, m), 4.38 (2H, s), 4.54-4.75 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.88-6.93 (1H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.47 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 697 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 140



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloropirimidin-4-il)-4,4-dimetil-

3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 65 (3.80 g, 13.0 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 4.48 g (53%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.33 (3H, s), 0.59 (3H, s), 0.93-1.55 (6H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.93 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.60 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.73-6.76 (1H, m), 6.80-6.93 (4H, m), 6.97-7.10 (3H, m), 7.10-7.37 (7H, m), 8.43 (1H, d, J = 5.2 Hz).

MS (FAB) m/z: 653 (M + H)⁺.

Paso 2

Acido (4'R,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloropirimidin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (952 mg, 1.46 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 12, para dar 314 mg (45%) del compuesto del título como un sólido pardo.

MS (FAB) m/z: 475 (M + H)⁺.

Paso 3

(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropirimidin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

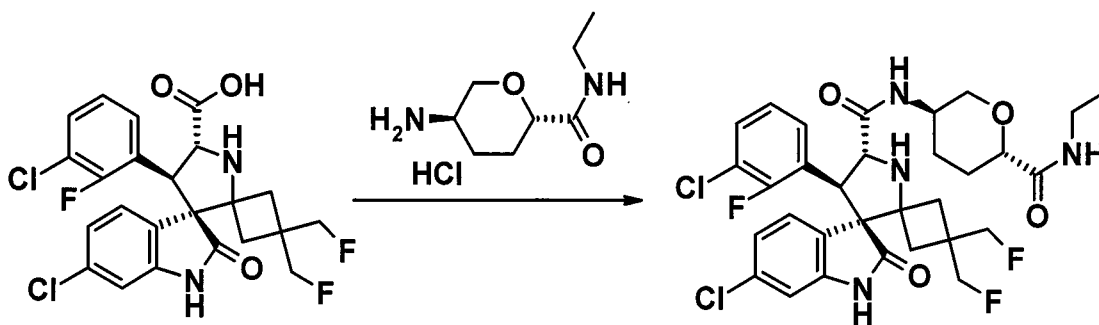
El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (120 mg, 0.25 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 41 (51 mg, 0.30 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 62 mg (68%) del compuesto del título como un

sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.13-1.73 (9H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.26-3.35 (1H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.11-4.17 (2H, m), 4.33-4.42 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 629 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 141



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-(etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

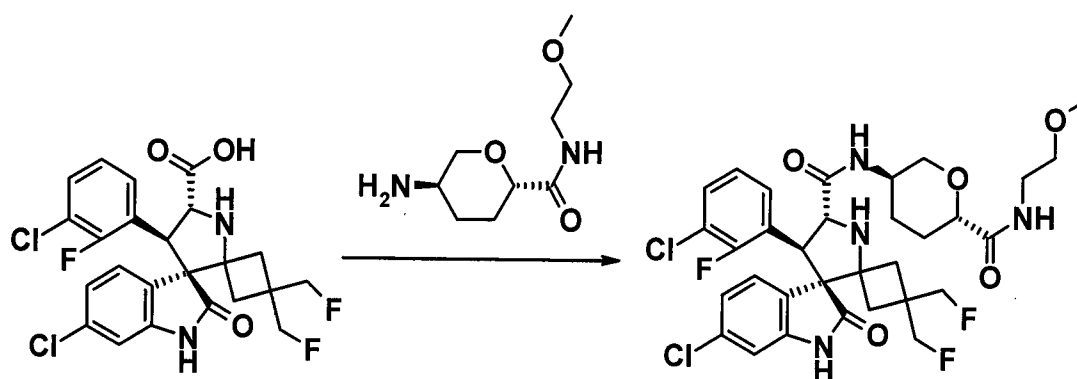
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 34 (62 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 94 mg (48%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.48-1.60 (2H, m), 1.68 (1H, dd, $J = 13.5, 2.5$ Hz), 1.83-1.86 (1H, m), 2.03 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 2.13-2.20 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.39 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.10 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.24-3.36 (2H, m), 3.71-3.98 (5H, m), 4.12 (1H, ddd, $J = 10.9, 4.8, 1.3$

Hz), 4.37 (2H, s), 4.54-4.75 (2H, m), 6.51 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.40-7.47 (2H, m), 7.68 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 653 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 142



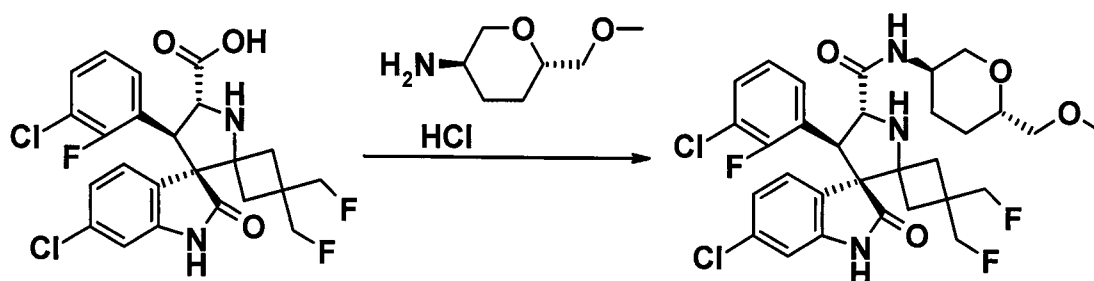
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-
{(3R,6S)-6-[(2-metoxietil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-2''-oxo-1'',2''-
dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 61 (73 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 116 mg (57%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.47-1.63 (2H, m), 1.68 (1H, dd, $J = 13.3, 2.7$ Hz), 1.84 (1H, dd, $J = 13.3, 2.7$ Hz), 2.03 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.13-2.21 (1H, m), 2.27-2.31 (1H, m), 2.38 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.10 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.44-3.47 (4H, m), 3.77-4.01 (5H, m), 4.12 (1H, ddd, $J = 10.9, 4.3, 1.4$ Hz), 4.37 (2H, s), 4.54-4.75 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.82-6.87 (1H, m), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.60 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 683 (M + H)⁺.

EJEMPLO 143

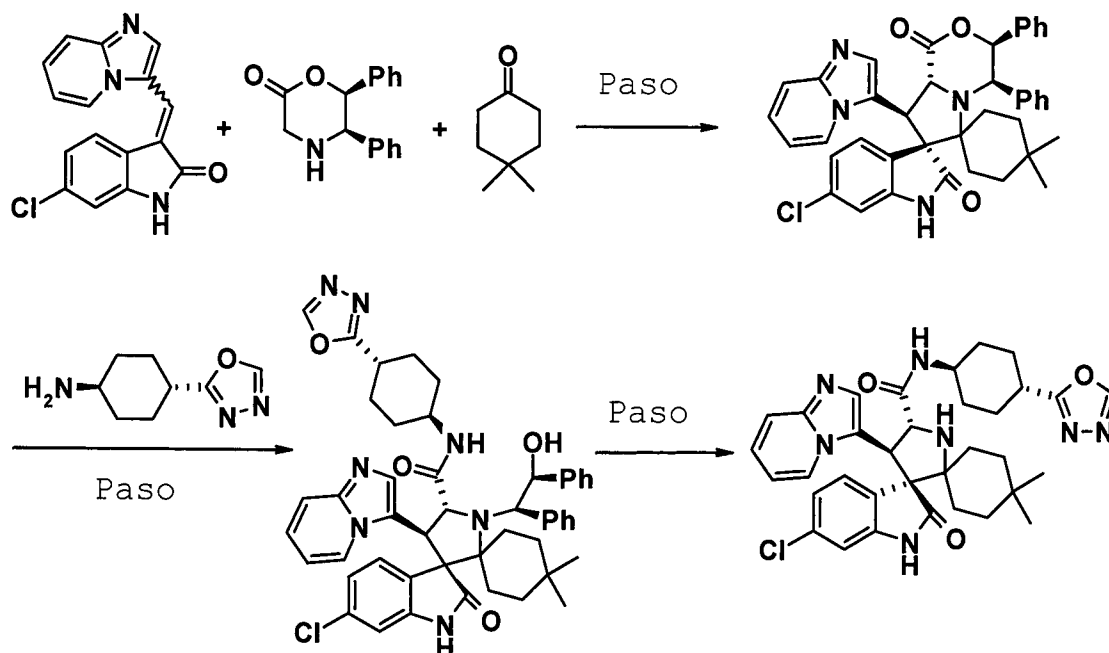


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (150 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 64 (70 mg, 0.36 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 121 mg (64%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.55 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.83 (1H, dd, J = 13.5, 3.0 Hz), 2.04 (1H, dd, J = 12.4, 2.7 Hz), 2.12-2.19 (1H, m), 2.37 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.09 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.34-3.45 (5H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.78-4.02 (4H, m), 4.07 (1H, ddd, J = 10.6, 4.3, 1.5 Hz), 4.38 (2H, s), 4.55-4.76 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.53 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 626 (M + H)⁺.

EJEMPLO 144**Paso 1**

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-Cloro-8'-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 66 (550 mg, 1.86 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 344 mg (28%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.26 (3H, s), 0.54 (3H, s), 0.96-1.00 (2H, m), 1.07-1.10 (2H, m), 1.31-1.39 (4H, m), 1.69-1.71 (4H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 6.52 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.82-6.84 (2H, m), 7.01-7.28 (16H, m), 7.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.02-8.05 (1H, m), 8.21 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 658 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-3-(dimetilcarbamoil)ciclobutil]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

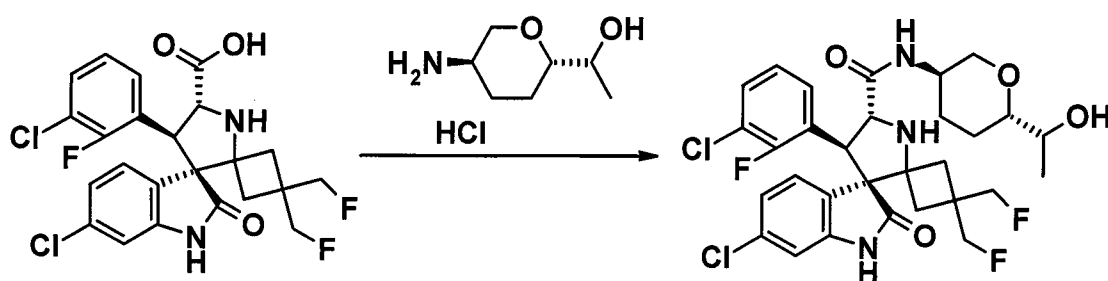
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (80 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 52 (39 mg, 0.27 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 72 mg (72%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69 (1H, dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz), 1.86 (1H, dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz), 2.10 (1H, dd, $J = 12.8, 2.8$ Hz), 2.21-2.31 (2H, m), 2.40 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.70-2.81 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.97 (1H, dd, $J = 6.2, 1.6$ Hz), 3.28-3.36 (1H, m), 3.79-4.00 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.59-4.82 (2H, m), 6.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 623 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLOS 146 y 147

(isómero A e isómero B)



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-

{(3R,6S)-6-[1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-2"-oxo-1",2"-
dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (300 mg, 0.6 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 30 (131 mg, 0.72 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar una mezcla de diasterómeros. La mezcla de diasterómeros obtenidos se resolvió y purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 3:2 (v/v)], para dar separadamente 161 mg (42%: isómero A) y 86 mg (23%: isómero B) de los compuestos del título como sólidos incoloros.

Isómero A:

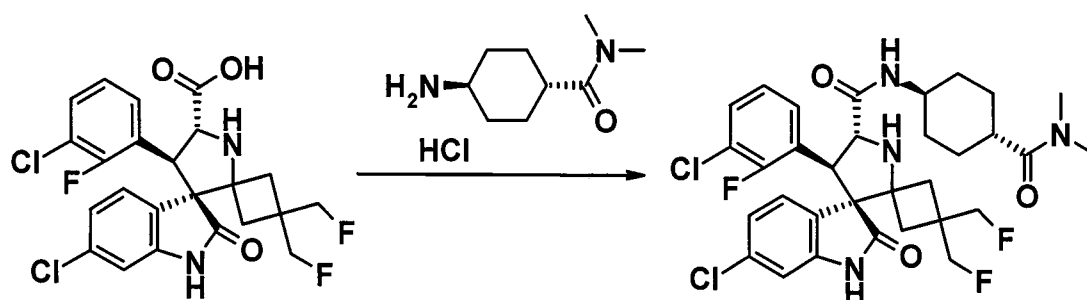
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.44 (1H, ddd, $J = 24.5, 12.1, 4.1$ Hz), 1.61-1.75 (3H, m), 1.84 (1H, dd, $J = 13.3, 2.7$ Hz), 2.01-2.09 (2H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.38 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.09 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.23 (1H, dt, $J = 11.3, 2.9$ Hz), 3.79-3.99 (5H, m), 4.07 (1H, dq, $J = 10.5, 2.3$ Hz), 4.38 (2H, s), 4.55-4.76 (2H, m), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.52 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 626 ($M + H$) $^+$.

Isómero B:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.39-1.50 (2H, m), 1.67 (1H, dd, $J = 13.3, 2.7$ Hz), 1.72-1.78 (1H, m), 1.83 (1H, dd, $J = 13.7, 3.2$ Hz), 2.04 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.12-2.18 (1H, m), 2.38 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.64 (1H, s), 3.03-3.09 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 23.8, 9.2$ Hz), 3.88-4.03 (3H, m), 4.08 (1H, ddd, $J = 11.0, 4.2, 1.4$ Hz), 4.38 (2H, s), 4.55-4.76 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.44 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.50 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 626 ($M + H$) $^+$.

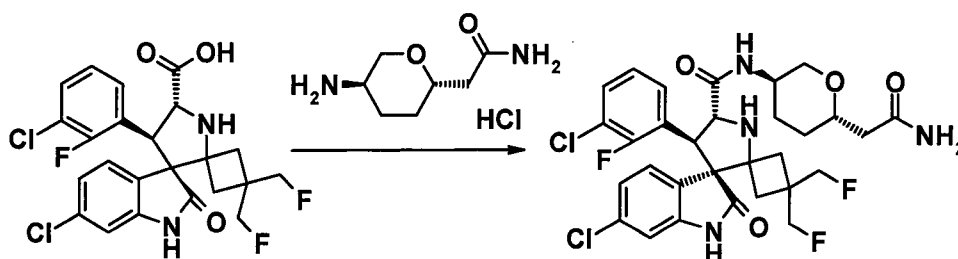
EJEMPLO 148

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[trans-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (70 mg, 0.14 mmol) y clorhidrato de trans-4-amino-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (WO 2008/068171) (29 mg, 0.17 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 62 mg (68%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.15-1.34 (2H, m), 1.61-1.87 (6H, m), 2.01-2.15 (3H, m), 2.36 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.45-2.54 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.70-4.03 (4H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 4.56-4.79 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.85-6.91 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 8.19 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 651 (M + H)⁺.

EJEMPLO 149

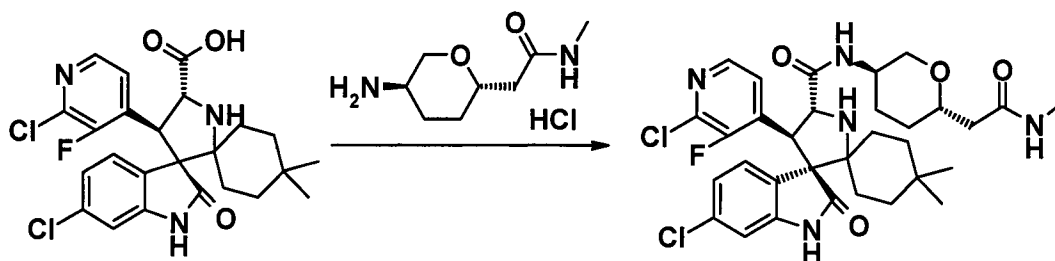
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-(2-Amino-2-oxoetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (60 mg, 0.12 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 49 (28 mg, 0.14 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 29 mg (38%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.57 (2H, m), 1.66-1.69 (1H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.13-2.15 (1H, m), 2.37-2.46 (3H, m), 3.10 (1H, t, $J = 10.9$ Hz), 3.66-3.70 (1H, m), 3.80-4.08 (5H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 4.56-4.75 (2H, m), 5.35 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.78 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.46-7.43 (1H, m), 7.52 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 639 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 150



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-{(3R,6S)-6-[2-(metilamino)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-3-il}-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiestiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

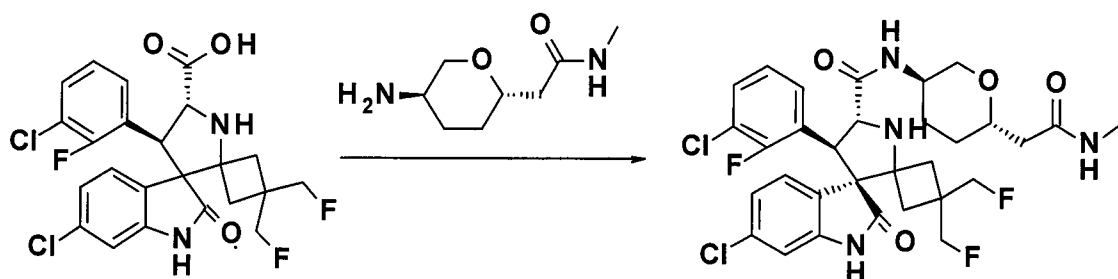
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (99 mg, 0.20

mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 67 (180 mg, 0.22 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 35 mg (27%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.59 (3H, s), 0.90-0.99 (4H, m), 1.10-1.13 (1H, m), 1.19-1.33 (2H, m), 1.40-1.43 (1H, m), 1.48-1.60 (3H, m), 1.70-1.76 (3H, m), 1.82-1.86 (1H, m), 2.14 (1H, dd, $J = 14.3, 5.2$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz), 2.54 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.08 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.52-3.50 (1H, m), 3.58-3.67 (3H, m), 4.45 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 10.62 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 646 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 151



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-N-
{(3R,6S)-6-[2-(metilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-2''-oxo-1'',2''-
dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

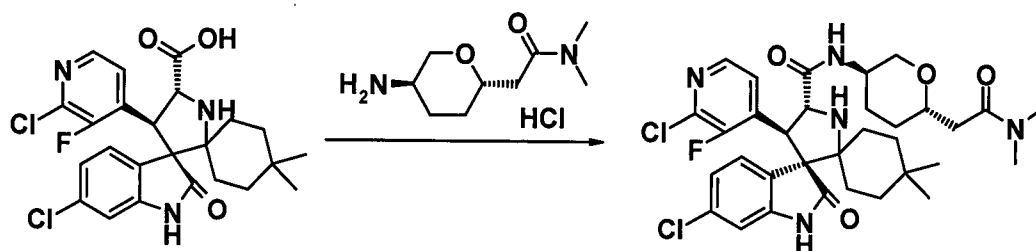
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (81 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 67 (197 mg, 0.24 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 28 mg (26%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.52 (2H, m), 1.66-1.69 (1H, m),

1.75-1.85 (2H, m), 2.01-2.04 (1H, m), 2.11-2.13 (1H, m), 2.36-2.39 (3H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.09 (1H, t, J = 10.9 Hz), 3.67-3.69 (1H, m), 3.80-4.05 (5H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 4.56-4.74 (2H, m), 6.15-6.16 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.93 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.16-7.12 (2H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.56 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 653 (M + H)⁺.

EJEMPLO 152



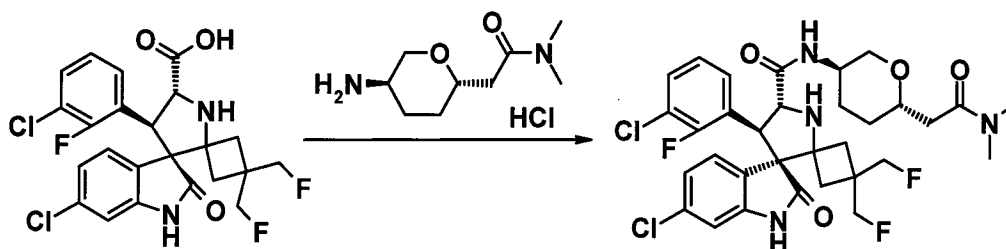
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{(3R,6S)-6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (98 mg, 0.20 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 68 (53 mg, 0.24 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 82 mg (62%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.67 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.11-1.26 (2H, m), 1.34-1.62 (5H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 1.91-1.93 (1H, m), 2.07-2.09 (1H, m), 2.34 (1H, dd, J = 15.2, 5.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 15.2, 6.6 Hz), 2.95 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.13 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.27 (1H, br s), 3.82-4.00 (3H, m), 4.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.73 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51-7.44 (3H, m), 8.05 (1H, d, J = 5.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 660 (M + H)⁺.

EJEMPLO 153

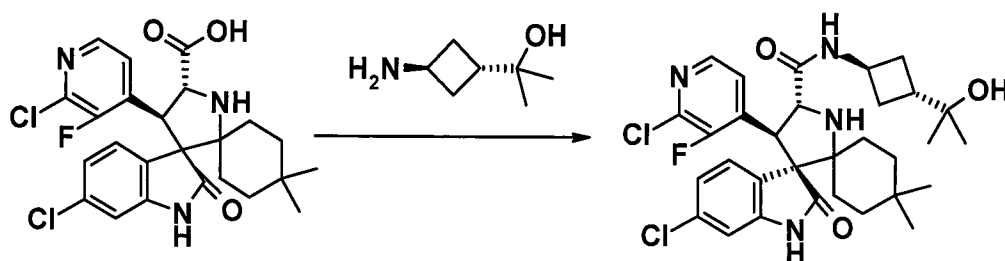


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6S)-6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3'-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 121 (81 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 68 (53 mg, 0.24 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 58 mg (54%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.44-1.50 (2H, m), 1.66-1.68 (1H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.31-2.39 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 15.5, 6.9 Hz), 2.95 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.83-3.99 (6H, m), 4.37 (2H, s), 4.57-4.74 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.92 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.36-7.37 (2H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.57-7.54 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 667 (M + H)⁺.

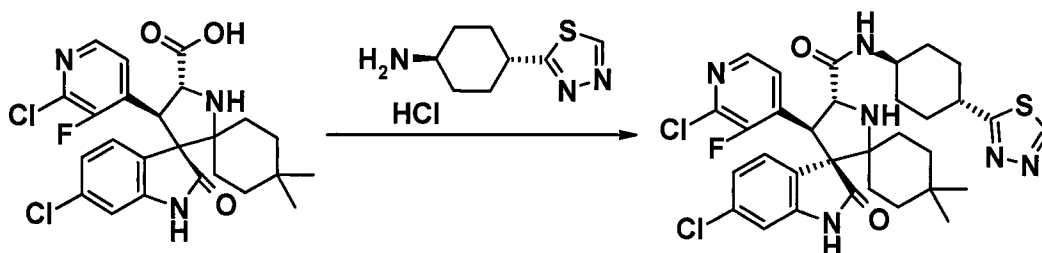
EJEMPLO 154

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (45 mg, 0.09 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 69 (13 mg, 0.10 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 38 mg (69%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.05-2.10 (16H, m), 2.31-2.46 (3H, m), 3.34 (1H, br s), 4.22-4.34 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 8.90$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 8.90$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 1.83$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.25, 1.83$ Hz), 7.27-7.35 (2H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.82-7.89 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.04$ Hz).

MS (ESI) m/z : 603 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 155

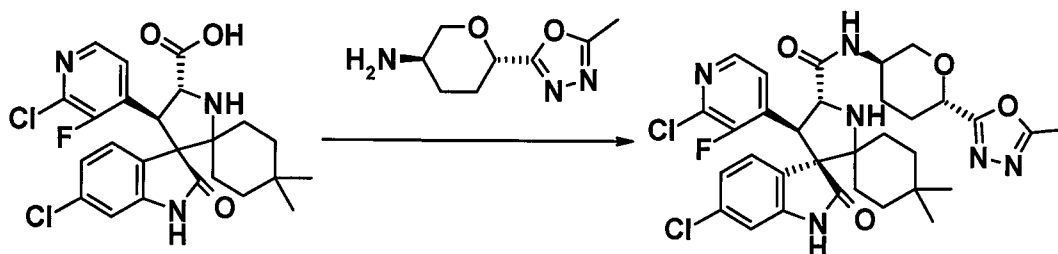
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[trans-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclohexil]-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (84 mg, 0.16 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 70 (46 mg, 0.18 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 76 mg (72%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.26 (2H, m), 1.34-1.55 (5H, m), 1.60-1.81 (5H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 3.18-3.43 (2H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J = 8.88$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 8.88$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.72$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.31, 2.00$ Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.59$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 5.15$ Hz), 9.05 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 657 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 156



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

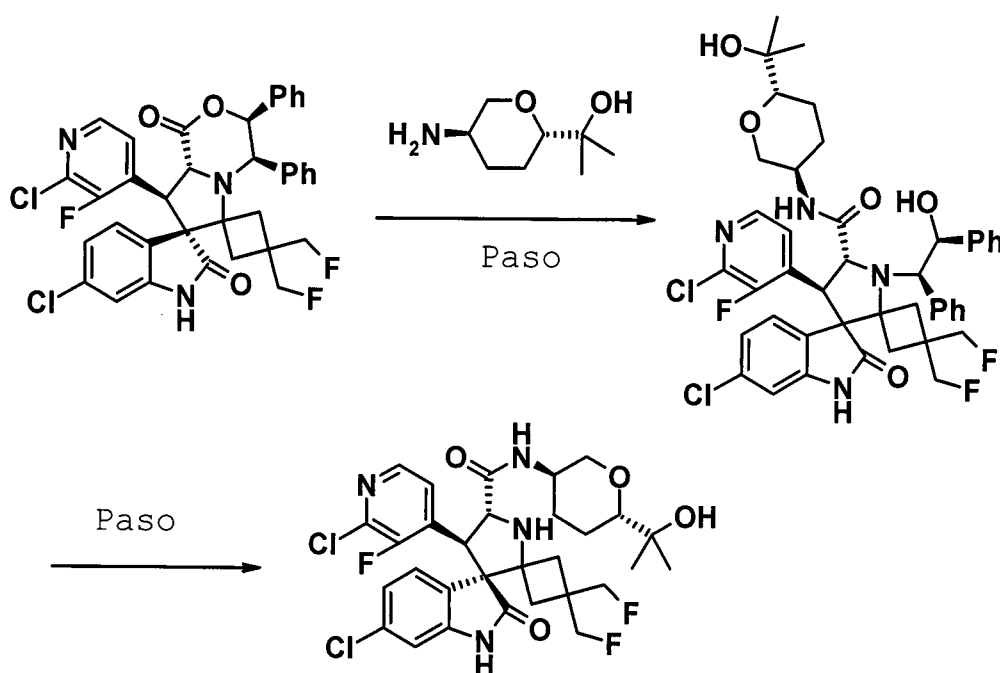
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (204 mg, 0.39 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 71 (79 mg, 0.43 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que

en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 165 mg (64%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.11-1.27 (2H, m), 1.35-1.43 (1H, m), 1.44-1.55 (2H, m), 1.60-1.83 (4H, m), 2.07-2.28 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.14-3.43 (2H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.47 (1H, d, $J = 9.16$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.16$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J = 9.74, 2.86$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.72$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.02, 1.72$ Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.59$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 5.15$ Hz), 8.08 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 657 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 157



Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletíl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

A una solución en tetrahidrofurano (5.5 ml) del compuesto obtenido



en el paso 1 del ejemplo 91 (350 mg, 0.52 mmol) se le agregó el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 5 (267 mg, 1.55 mmol) y trietilamina (0.23 ml, 2.06 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 36 horas. Después de enfriarse se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 100:0 → 11:1 (v/v)], para dar 232 mg (53%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 837 (M + H)⁺.

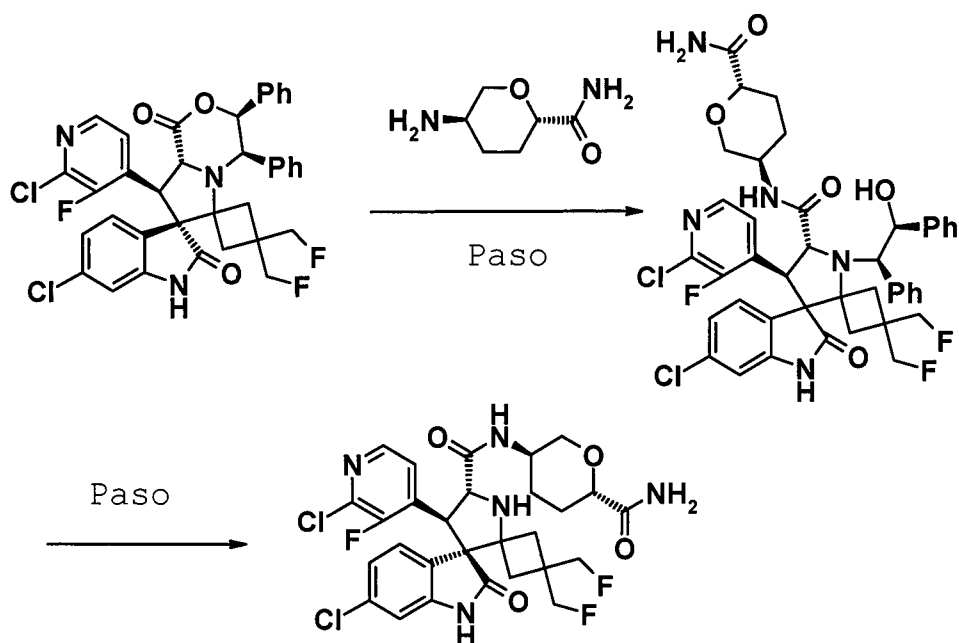
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (162 mg, 0.38 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 58 mg (51%) del compuesto del título como un sólido [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 1:1 (v/v)].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.15 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.39-1.59 (2H, m), 1.62-1.88 (3H, m), 2.03 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.16 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.38 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.48 (1H, s), 3.04-3.13 (2H, m), 3.78-4.11 (5H, m), 4.32-4.41 (2H, m), 4.53-4.79 (2H, m), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.44 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 641 (M + H)⁺.

EJEMPLO 158**Paso 1**

(3'S,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 91 (300 mg, 0.44 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 28 (240 mg, 1.33 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 180 mg (50%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 822 (M + H)⁺.

Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-

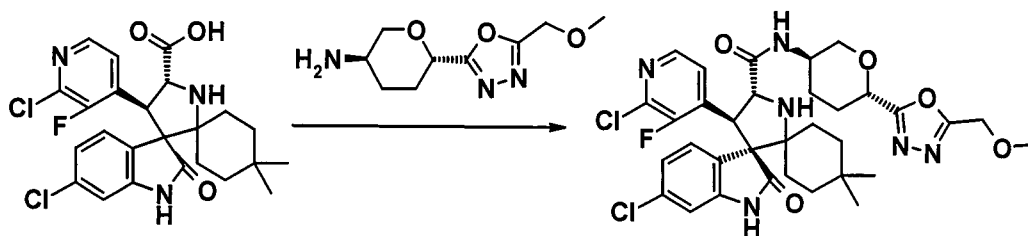
dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (150 mg, 0.18 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 76 mg (59%) del compuesto del título como un sólido [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 3:2 (v/v)].

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.74 (3H, m), 1.85 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 2.03 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.16-2.43 (3H, m), 3.14 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.76-4.16 (6H, m), 4.29-4.43 (2H, m), 4.53-4.76 (2H, m), 5.70 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 626 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 159



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-{trans-4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexil}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

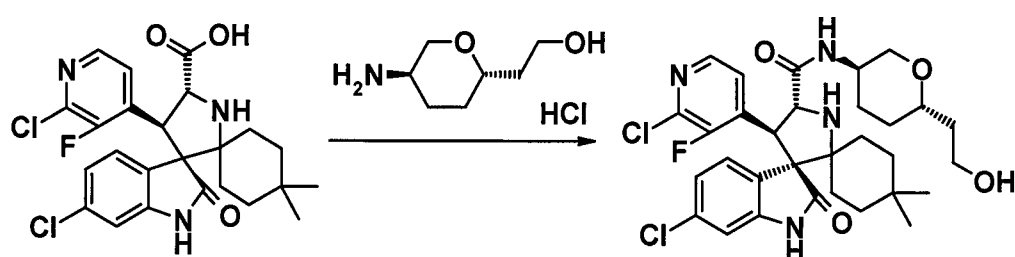
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (174 mg, 0.34 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 72 (78 mg, 0.37 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 168 mg (73%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.10-1.26

(2H, m), 1.30-1.55 (5H, m), 1.58-1.82 (5H, m), 2.08-2.29 (4H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.19-3.39 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.71-3.85 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.62 (2H, s), 4.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.50 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 685 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 160

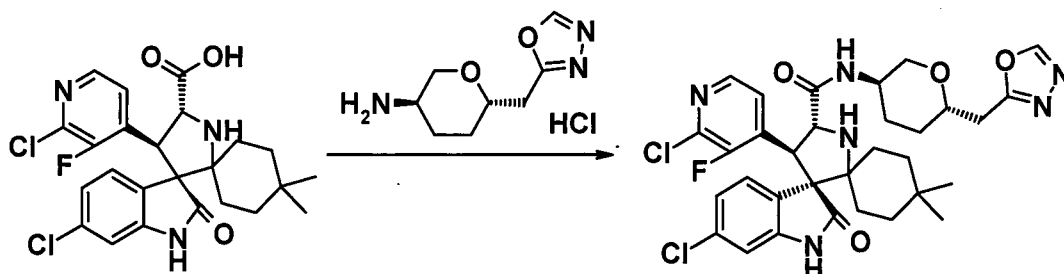


(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(2-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (101 mg, 0.20 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 73 (19 mg, 0.10 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 21 mg (33%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.15-1.22 (2H, m), 1.35-1.72 (11H, m), 2.07-2.09 (1H, m), 2.42 (1H, br s), 3.12 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.28 (1H, br s), 3.53 (1H, br s), 3.77 (2H, br s), 3.89-3.89 (1H, m), 4.02-4.04 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.72 (1H, br s), 7.07 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.30-7.32 (1H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 619 ($M + H$)⁺.

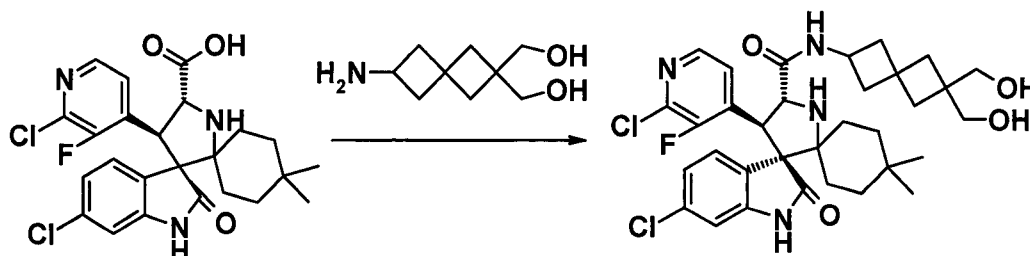
EJEMPLO 161

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (200 mg, 0.41 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 74 (58 mg, 0.26 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 72 mg (42%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.59 (3H, s), 0.90-0.99 (4H, m), 1.10-1.12 (1H, m), 1.19-1.21 (1H, m), 1.41-1.63 (5H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 1.83-1.88 (2H, m), 3.00-3.15 (3H, m), 3.51 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.71-3.65 (3H, m), 4.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.63 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.14 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 657 (M + H)⁺.

EJEMPLO 162

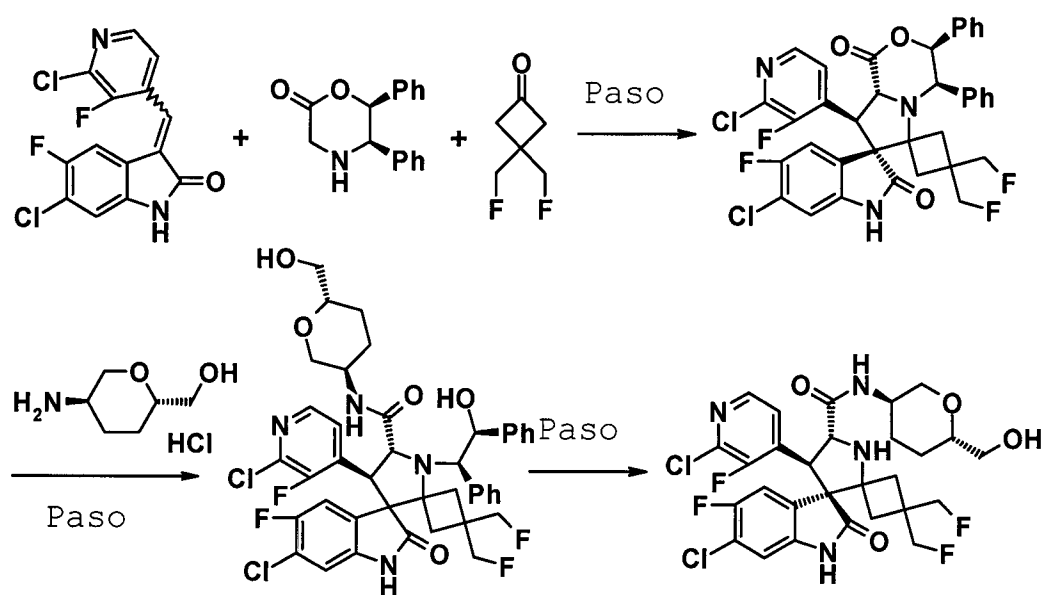
(3'R,4'S,5'R)-N-[6,6-bis(Hidroximetil)espiro[3.3]hepta-2-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (98 mg, 0.20 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 5 del ejemplo de referencia 75 (38 mg, 0.20 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 76 mg (56%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.13-1.22 (2H, m), 1.33-1.36 (1H, m), 1.55-1.57 (2H, m), 1.72-1.87 (5H, m), 1.97-2.00 (4H, m), 2.36-2.47 (2H, m), 3.46-3.54 (4H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.65 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 649 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 163



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro-[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (402 mg, 3.0 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 11 (981 mg, 3.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.20g (57%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.74 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.42 (1H, d, J = 14.7 Hz), 2.84 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.19 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.00-4.04 (1H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.31 (1H, t, J = 10.1 Hz), 4.43 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.65 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.26 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.29 (1H, d, J = 4.1 Hz), 6.78-6.79 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.16-7.18 (2H, m), 7.21-7.29 (8H, m), 7.73 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 5.0 Hz).

Paso 2

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (348 mg, 0.50 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 2 (251 mg, 1.50 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 353 mg (85%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 827 (M + H)⁺.

Paso 3

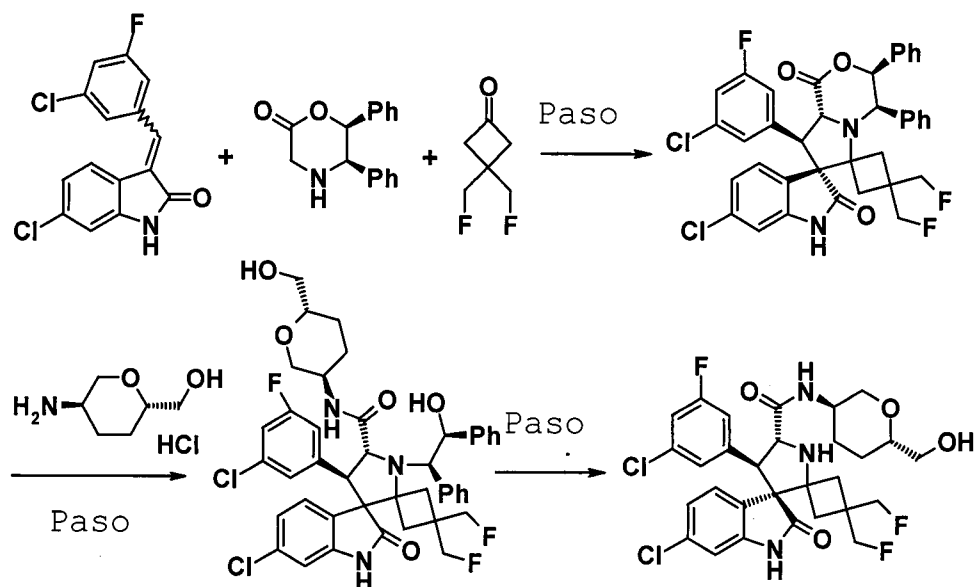
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5''-fluoro-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (353 mg, 0.43 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 140 mg (52%) del compuesto del título como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.42-1.46 (1H, m), 1.59-1.65 (1H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 2.46 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.16 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.37-3.39 (1H, m), 3.50 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.76-3.84 (1H, m), 3.88 (1H, s), 3.90-3.93 (1H, m), 4.00 (1H, s), 4.40 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.60-4.82 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.60-7.61 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 635 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 164



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-

pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (402 mg, 3.00 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6 (981 mg, 3.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.32 g (65%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.68 (1H, d, J = 15.1 Hz), 2.45 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.88 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.30 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.02 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.07 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.14-4.19 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J = 13.1, 9.4 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 12.8, 9.6 Hz), 4.61 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.24 (1H, t, J = 3.4 Hz), 6.18 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.54 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.75 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.21-7.30 (10H, m), 7.54 (1H, s).

Paso 2

(4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-
[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-
il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-
carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (338 mg, 0.50 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 2 (251 mg, 1.50 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 335 mg (83%) del compuesto del título como un sólido.

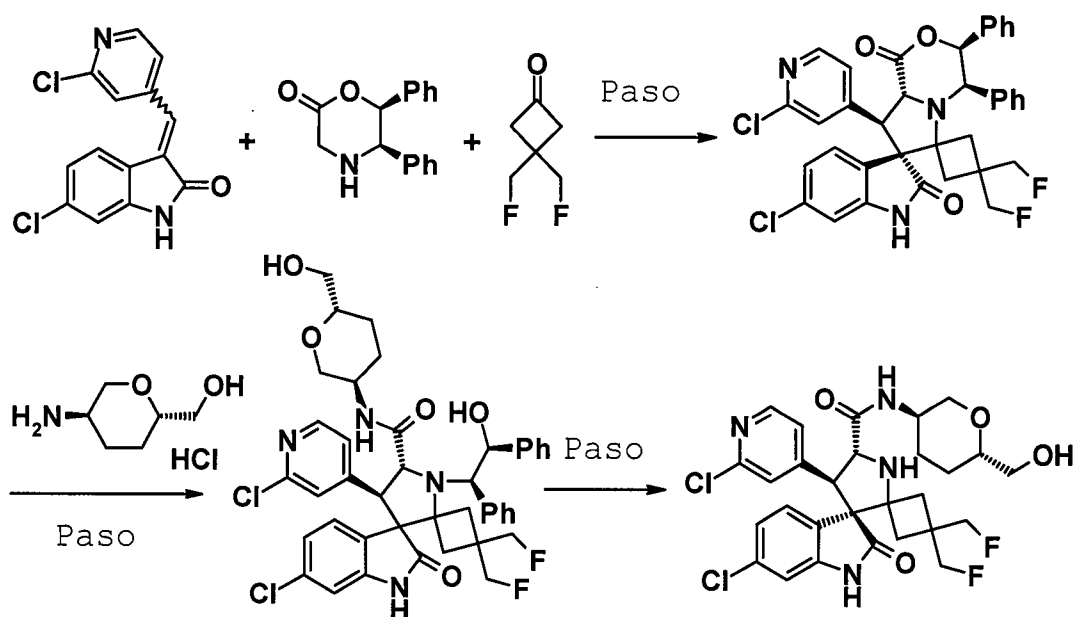
MS (ESI) m/z: 808 (M + H)⁺.

Paso 3

(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (335 mg, 0.41 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 97 mg (38%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.41-1.45 (1H, m), 1.51-1.78 (3H, m), 1.88 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.98-2.11 (2H, m), 2.46 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.11 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.33-3.40 (1H, m), 3.49 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.74-3.84 (2H, m), 3.87-3.94 (3H, m), 4.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.56-4.78 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.87 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

EJEMPLO 165Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloropiridin-4-il)-3,3-

bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (402 mg, 3.00 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 4 (873 mg, 3.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.35 g (68%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.65 (1H, d, J = 14.9 Hz), 2.46 (1H, d, J = 14.9 Hz), 2.88 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.32 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.01-4.10 (2H, m), 4.13-4.21 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J = 13.2, 9.5 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 12.9, 9.5 Hz), 4.65 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.26 (1H, t, J = 3.5 Hz), 6.19 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 5.2, 1.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.91-6.95 (3H, m), 7.20-7.27 (10H, m), 7.85 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 5.4 Hz).

Paso 2

(3'S,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

Una solución en metanol (5 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (330 mg, 0.50 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 2 (251 mg, 1.50 mmol), se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 222 mg (56%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.25-1.29 (1H, m), 1.46-1.51 (2H, m), 1.61-1.64 (1H, m), 1.99 (1H, dd, J = 7.3, 4.6 Hz), 2.11 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.63 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.70 (1H, t, J = 10.6 Hz), 2.82 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.27-3.31 (1H, m), 3.46-3.60 (3H, m), 3.81-3.84 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 4.05 (1H, d, J =

2.4 Hz), 4.18 (1H, s), 4.30 (1H, s), 4.44 (1H, dd, $J = 12.6, 9.6$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 12.5, 9.8$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.62 (1H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 6.80-6.83 (3H, m), 6.89 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 7.05-7.19 (6H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.65 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

Paso 3

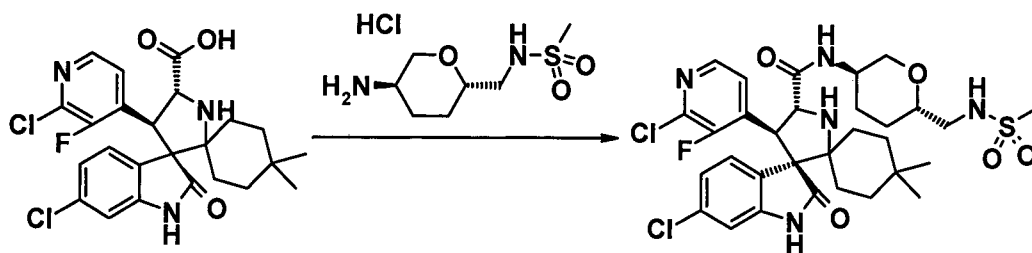
(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (222 mg, 0.28 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 80 mg (56%) del compuesto del título como un sólido incoloro [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:2-propanol = 2:3 (v/v)].

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.40-1.46 (1H, m), 1.54-1.80 (3H, m), 1.88 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 1.98-2.11 (2H, m), 2.47 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.15 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.36-3.39 (1H, m), 3.50 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.75-3.85 (2H, m), 3.88-4.00 (3H, m), 4.55 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.60-4.80 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 599 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 166



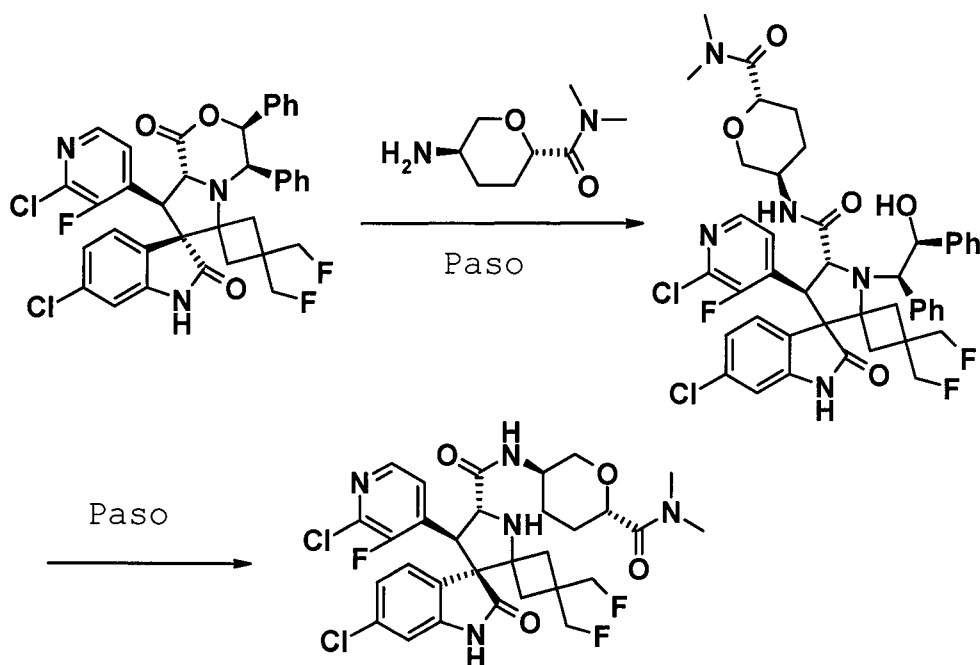
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(3R,6S)-6-[(metilsulfonil)amino]metil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (199 mg, 0.40 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 76 (81 mg, 0.33 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 184 mg (83%) del compuesto del título como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.12-1.22 (2H, m), 1.34-1.37 (1H, m), 1.43-1.62 (5H, m), 1.68-1.78 (3H, m), 2.09-2.11 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.02-3.12 (2H, m), 3.26-3.32 (2H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 3.88-3.88 (1H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.74 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.50-7.47 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 682 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 167



236

Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 91 (350 mg, 0.52 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 77 (267 mg, 1.55 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 157, para dar 232 mg (53%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 850 (M + H)⁺.

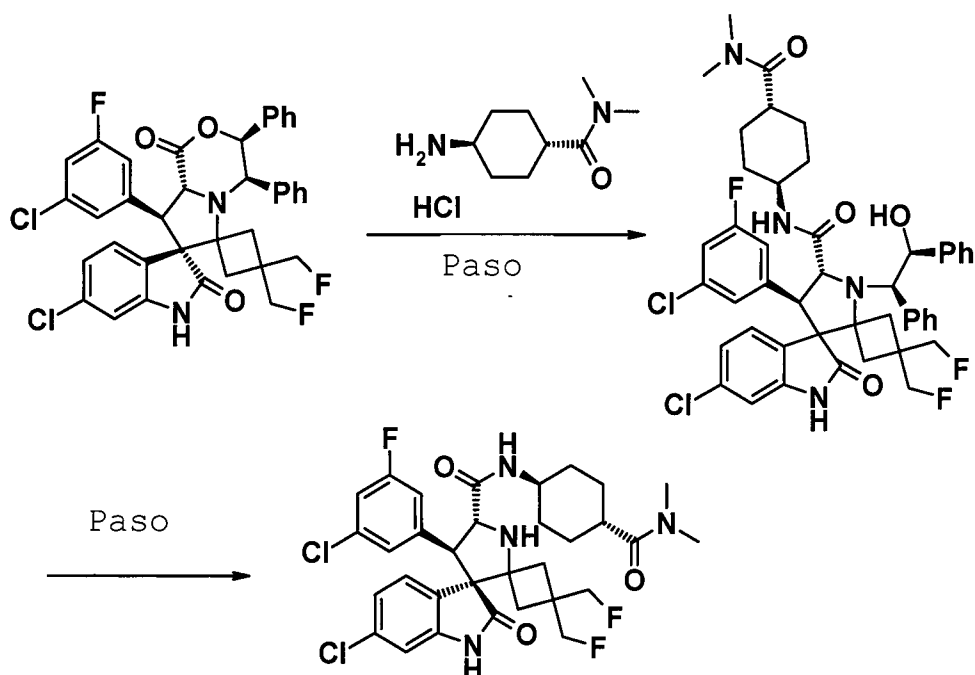
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-(dimetilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (320 mg, 0.38 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 138 mg (56%) del compuesto del título como un sólido [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 2:3 (v/v)].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.52-1.63 (2H, m), 1.69 (1H, dd, J = 13.5, 2.5 Hz), 1.82-2.08 (4H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.39 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.24 (1H, dd, J = 10.5, 8.7 Hz), 3.79-4.09 (4H, m), 4.16 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz), 4.34-4.41 (2H, m), 4.54-4.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.44 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 654 (M + H)⁺.

EJEMPLO 168**Paso 1**

(4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-[trans-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 164 (339 mg, 0.50 mmol) y trans-4-amino-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (144 mg, 0.85 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 178 mg (42%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (ESI) m/z: 847 (M + H)⁺.

Paso 2

(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-[trans-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

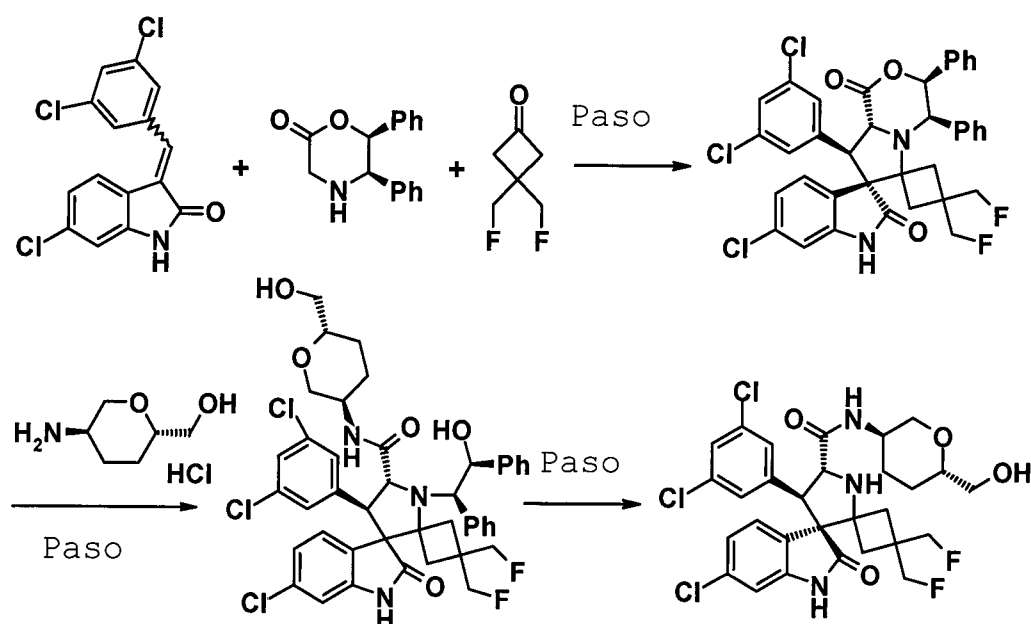
230

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (178 mg, 0.21 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 60 mg (44%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.26-1.71 (5H, m), 1.75-2.09 (6H, m), 2.46 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.60-2.72 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.59-3.71 (1H, m), 3.79 (1H, s), 3.88-3.94 (2H, m), 4.46 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.56-4.76 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.87-6.99 (2H, m), 7.02 (1H, br s), 7.14 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 653 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 169



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3,5-diclorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (402 mg, 3.00 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 78 (974 mg, 3.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo

que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.27 g (61%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 2.46 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.30 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.99-4.10 (2H, m), 4.11-4.22 (1H, m), 4.39 (1H, dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.24 (1H, t, $J = 3.4$ Hz), 6.17 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 6.78-6.84 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.16-7.34 (10H, m), 7.52 (1H, s).

Paso 2

(4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3,5-diclorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (347 mg, 0.50 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 2 (197 mg, 1.50 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 285 mg (69%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z : 825 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

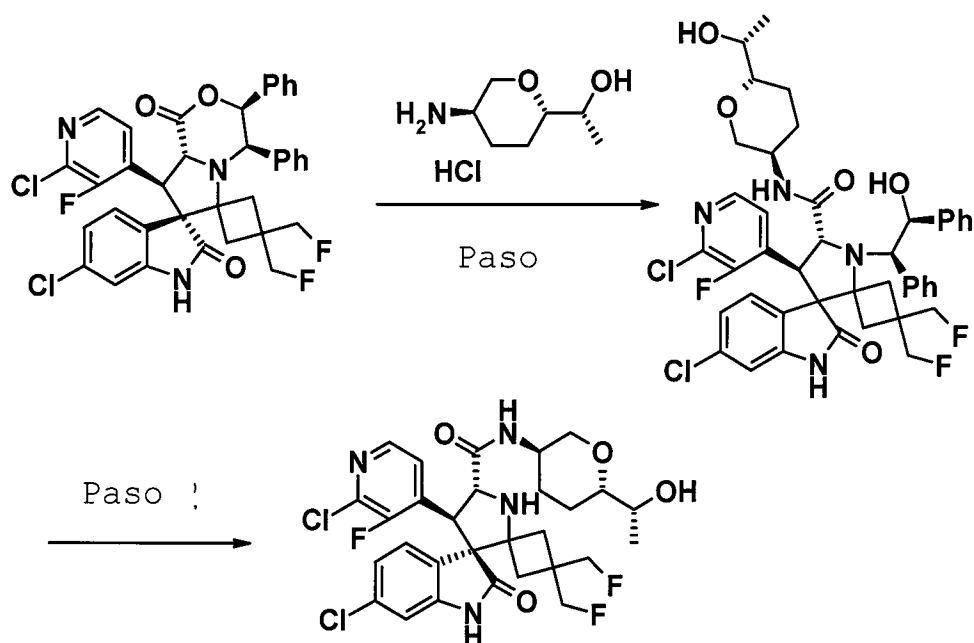
(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3,5-diclorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (285 mg, 0.35 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 99 mg (46%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.38-1.48 (1H, m), 1.53-1.65 (1H, m), 1.68 (1H, dd, $J = 13.7, 2.3$ Hz), 1.75-1.78 (1H, m), 1.88 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.01-

2.12 (2H, m), 2.46 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.12 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.34-3.40 (1H, m), 3.49 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.76-3.84 (2H, m), 3.88-3.95 (3H, m), 4.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.57-4.76 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.12-7.17 (3H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EJEMPLO 170



Paso 1

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-{(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 91 (500 mg, 0.74 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 79 (321 mg, 2.21 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 157, para dar 378 mg (62%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 823 (M + H)⁺.

Paso 2

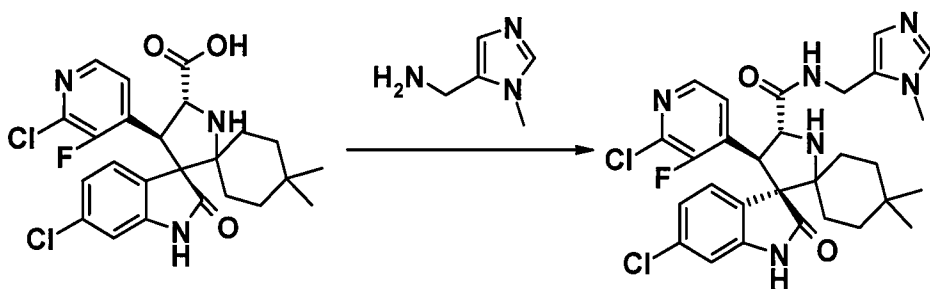
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (360 mg, 0.44 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 186 mg (68%) del compuesto del título como un sólido [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 3:2 (v/v)].

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.38-1.89 (5H, m), 2.00-2.23 (3H, m), 2.38 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.10 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.23 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.77-4.10 (6H, m), 4.32-4.41 (2H, m), 4.53-4.77 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.44 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.65 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 627 (M + H)⁺.

EJEMPLO 171



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

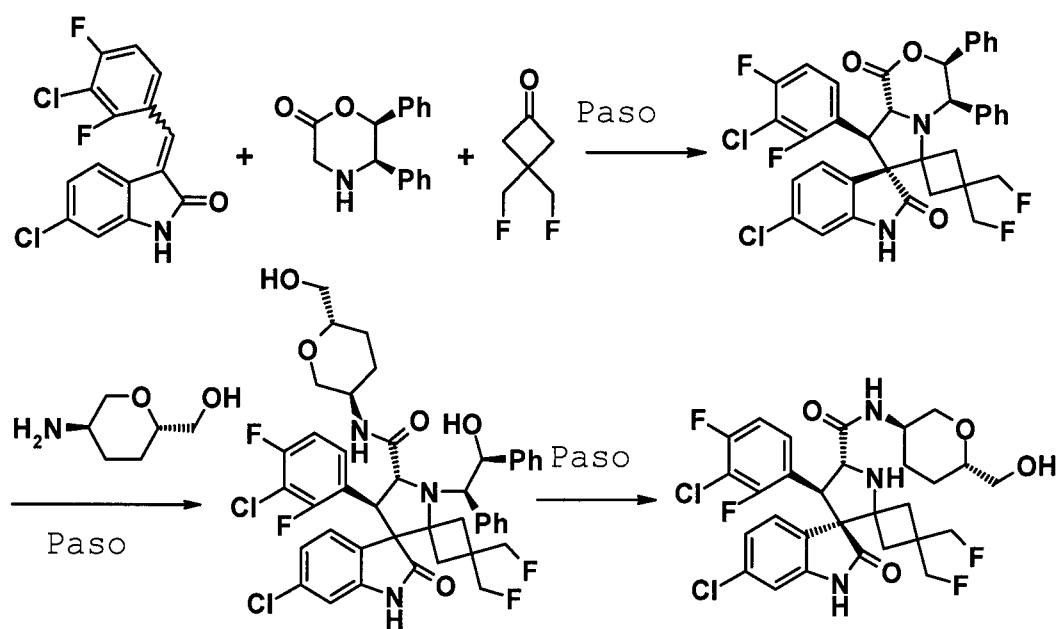
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (400 mg, 0.81 mmol) y 1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina (95 mg, 0.98 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 188 mg (41%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.64 (3H, s), 0.88 (3H, s), 1.09-1.26

(3H, m), 1.37-1.52 (2H, m), 1.59-1.82 (3H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.40-4.53 (3H, m), 4.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.72 (1H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, s), 7.52 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.83 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.45 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 585 (M + H)⁺.

EJEMPLO 172



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (402 mg, 3.00 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 80 (978 mg, 3.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.20 g (58%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.87 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.32 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.83 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.01 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.89-3.95 (1H, m),

4.01-4.07 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J = 14.2, 9.6 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 14.0, 9.4 Hz), 4.48 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.68 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.22 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.32 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.72-6.80 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 6.92 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.20-7.25 (8H, m), 7.62 (1H, s).

Paso 2

(3'S,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (348 mg, 0.50 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 400 mg (96%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.17-1.30 (1H, m), 1.42-1.56 (2H, m), 1.62 (2H, d, J = 11.5 Hz), 2.10 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.58 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.70 (1H, t, J = 10.5 Hz), 2.85 (1H, d, J = 15.1 Hz), 3.25-3.34 (1H, m), 3.40 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 11.5, 6.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 11.7, 3.0 Hz), 3.82 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 10.5, 2.8 Hz), 3.91-4.03 (1H, m), 4.09 (1H, s), 4.20 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.35 (1H, s), 4.45 (1H, t, J = 10.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 10.1 Hz), 4.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.61 (1H, s), 6.47-6.52 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J = 8.9, 6.2 Hz), 6.77-6.85 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.08-7.16 (4H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.36 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.07 (1H, s).

Paso 3

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

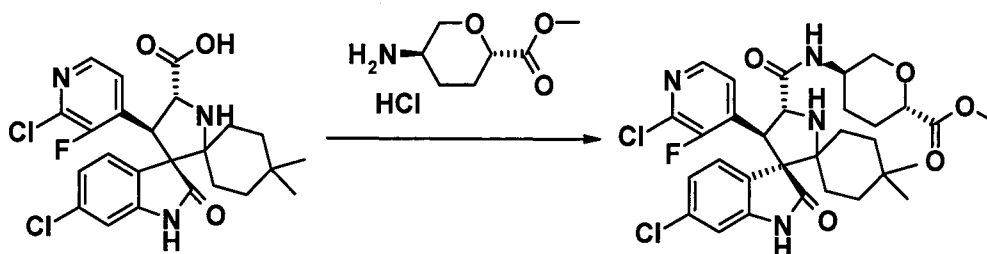
El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (400 mg, 0.48 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo

91, para dar 120 mg (40%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.37-1.50 (1H, m), 1.53-1.79 (3H, m), 1.88 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.02-2.12 (2H, m), 2.47 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.12 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 3.49 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.74-3.84 (2H, m), 3.86-3.92 (2H, m), 4.33 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.57-4.78 (2H, m), 6.82 (1H, br s), 6.98-7.02 (1H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.55-7.63 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 632 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 173



(2S,5R)-5-({[(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonil}amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo

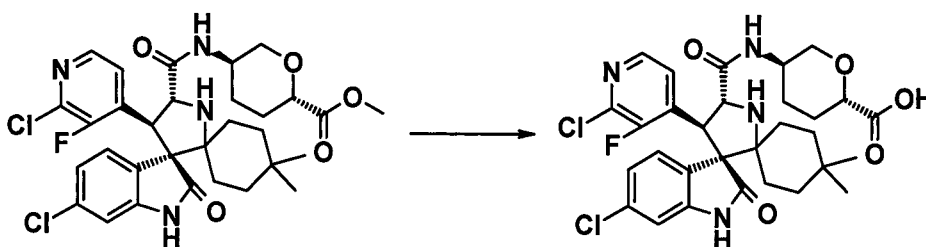
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (34.0 g, 69.1 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 18 (12.6 g, 64.3 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 31.5 g (76%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.15-1.26 (2H, m), 1.33-1.40 (1H, m), 1.42-2.03 (7H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 3.22-3.31 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.91-4.07 (2H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 11.3, 4.1$ Hz), 4.40-4.49 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),

8.05 (1H, d, J = 5.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 633 (M + H)⁺.

EJEMPLO 174

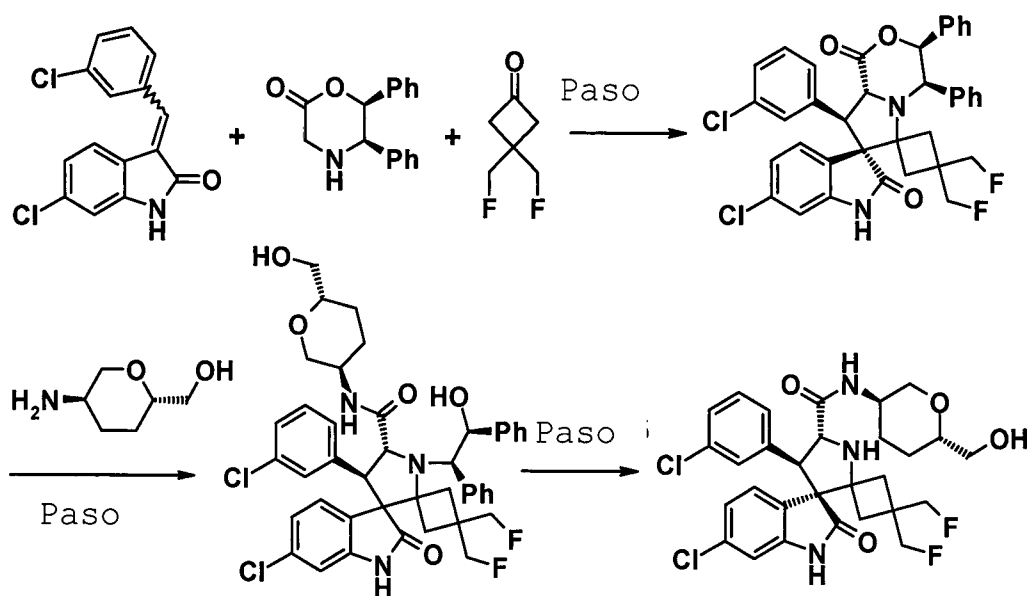


Acido (2S,5R)-5-({[(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonil}amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

A una solución en metanol (10 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo 173 (1.00 g, 1.58 mmol) se le agregó una solución de hidróxido de sodio 1N (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1N para ajustar su pH a aproximadamente 6 a 7, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 577 mg (60%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.58 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.91-0.99 (1H, m), 1.07-1.13 (1H, m), 1.17-1.23 (1H, m), 1.37-1.76 (7H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.56-3.91 (3H, m), 4.41-4.57 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.62 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.0 Hz), 10.62 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 619 (M + H)⁺.

EJEMPLO 175**Paso 1**

(3'S,4'R,7'S,8'R,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-clorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 81 (760 mg, 2.6 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (402 mg, 3.00 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.20 g (70%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 2.45 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.29 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.98-4.18 (3H, m), 4.38 (1H, dd, $J = 14.0, 9.5$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 14.0, 9.5$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.24 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.18 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.77-6.82 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.03 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.18-7.34 (10H, m), 7.65 (1H, s).

Paso 2

(4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-clorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-

242

hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (330 mg, 0.50 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 343 mg (86%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 790 (M + H)⁺.

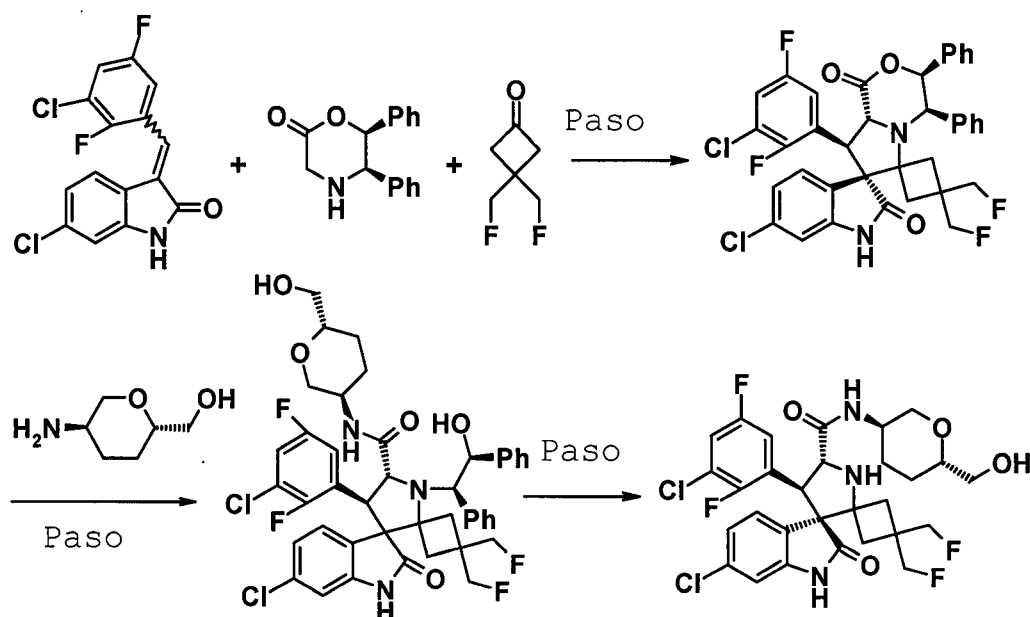
Paso 3

(3'R,4'R,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-clorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (343 mg, 0.43 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 90 mg (35%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.36-1.50 (1H, m), 1.53-1.80 (3H, m), 2.06 (2H, d, J = 12.4 Hz), 2.47 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.09 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.34-3.38 (1H, m), 3.49 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.77-3.83 (2H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.57-4.78 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.03-7.14 (4H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz).

EJEMPLO 176



Paso 1

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-indolo]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 82 (978 mg, 3.00 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 1.50 g (70%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.93 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.30 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.81 (1H, d, J = 14.0 Hz), 2.92 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.87 (1H, t, J = 11.6 Hz), 3.99 (1H, t, J = 11.8 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 14.0, 9.5 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 14.3, 9.7 Hz), 4.50 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.61 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.22 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.62-6.72 (2H, m), 6.88-7.02 (3H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.19-7.31 (8H, m), 7.81 (1H, s).

Paso 2

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (348 mg, 0.50 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 321 mg (78%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 826 (M + H)⁺.

Paso 3

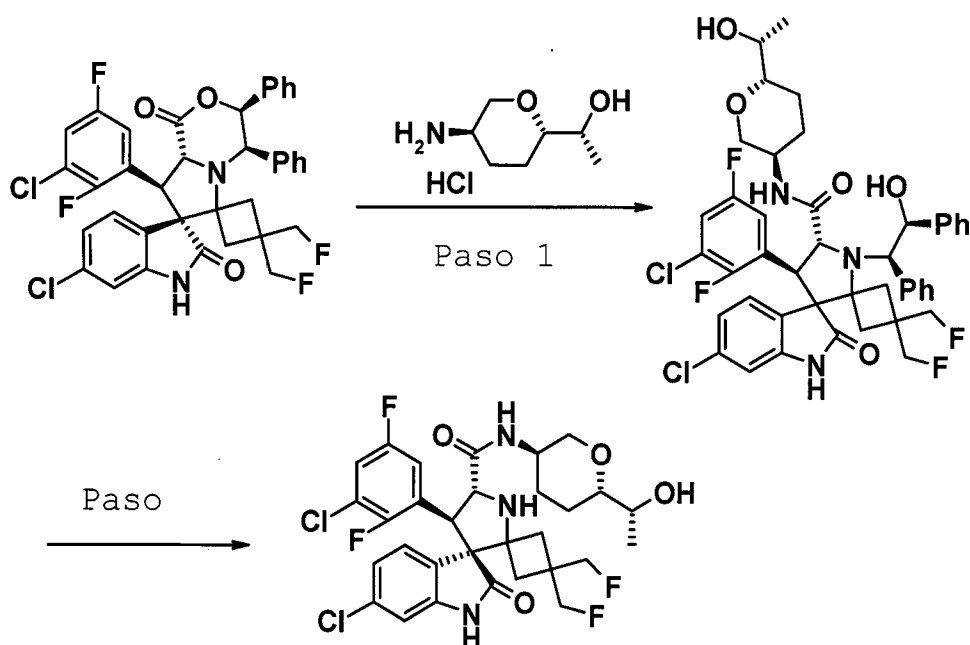
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-

247

dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (321 mg, 0.39 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 125 mg (51%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.37-1.50 (1H, m), 1.53-1.79 (3H, m), 1.88 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.02-2.12 (2H, m), 2.47 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.12 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.49 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.75-3.85 (2H, m), 3.88-3.92 (2H, m), 4.36 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.58-4.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz).

EJEMPLO 177**Paso 1**

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-N-{(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietíl]tetrahidro-2H-piran-3-il}-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 176 (348 mg, 0.50

mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 79 (272 mg, 1.50 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 20, para dar 303 mg (72%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z : 840 ($M + H$)⁺.

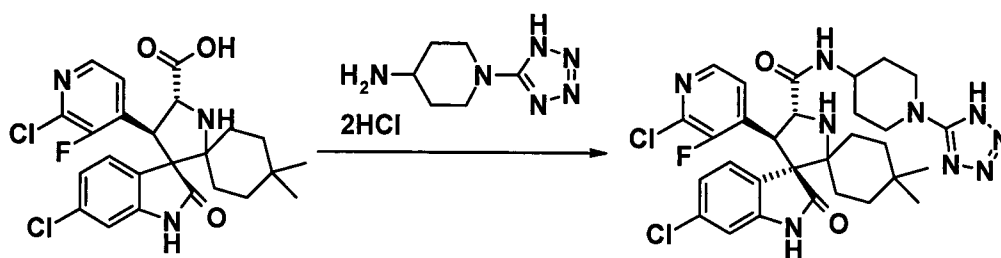
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-N-[(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]tetrahydro-2H-piran-3-il]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (303 mg, 0.36 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 91, para dar 135 mg (58%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.40-1.62 (2H, m), 1.68 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.88 (2H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.02-2.13 (2H, m), 2.47 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.74-3.82 (2H, m), 3.86-3.93 (2H, m), 4.36 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.56-4.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz).

EJEMPLO 178



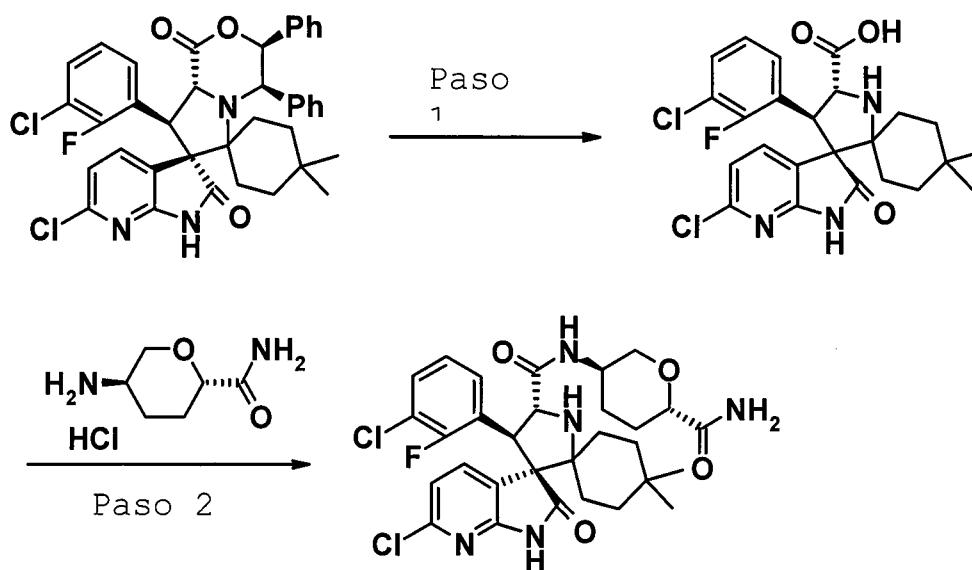
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-N-[1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il]-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-

251

pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (148 mg, 0.30 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 83 (72 mg, 0.30 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 170 mg (53%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.67 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.09-1.23 (2H, m), 1.27-1.34 (1H, m), 1.51-1.83 (7H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.80-3.95 (3H, m), 4.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

EJEMPLO 179Paso 1

Acido (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 2 (18.2 g, 27.0

mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 17, para dar 3.1 g (23%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.65-0.66 (3H, m), 0.86-0.88 (3H, m), 1.03-1.63 (6.6H, m), 1.77-1.83 (0.7H, m), 1.98-2.01 (0.7H, m), 4.27 (0.3H, d, J = 9.2 Hz), 4.52-4.55 (1H, m), 4.72 (0.7H, d, J = 9.7 Hz), 6.88 (0.3H, d, J = 8.0 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.95 (0.7H, dd, J = 8.0, 2.3 Hz), 11.32-11.31 (1H, m).

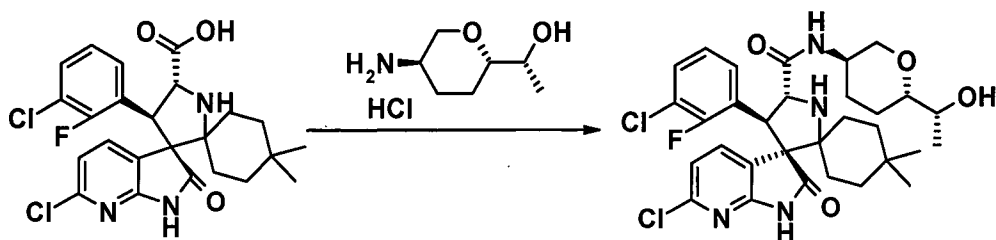
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (248 mg, 0.50 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 84 (104 mg, 0.57 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 258 mg (83%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.16-1.27 (2H, m), 1.36-1.67 (7H, m), 1.76-1.78 (1H, m), 2.11-2.15 (1H, m), 2.26-2.30 (1H, m), 3.14 (1H, t, J = 10.9 Hz), 3.22 (1H, br s), 3.80 (1H, dd, J = 11.5, 2.3 Hz), 3.87-3.93 (1H, m), 4.11-4.14 (1H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.50 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 2.3 Hz), 8.13 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 618 ($M + H$) $^+$.

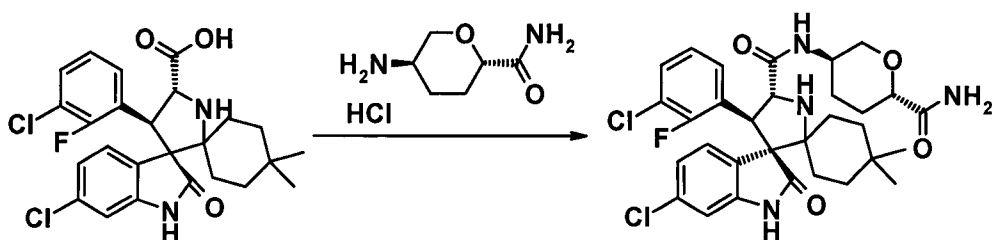
EJEMPLO 180

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-{(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodi-espiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 179 (250 mg, 0.51 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 79 (104 mg, 0.57 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 282 mg (90%) del compuesto del título como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.14-1.24 (5H, m), 1.35-1.64 (7H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 2.07-2.13 (2H, m), 3.12 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.21-3.24 (2H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 7.4, 2.3$ Hz), 8.03 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 619 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 181

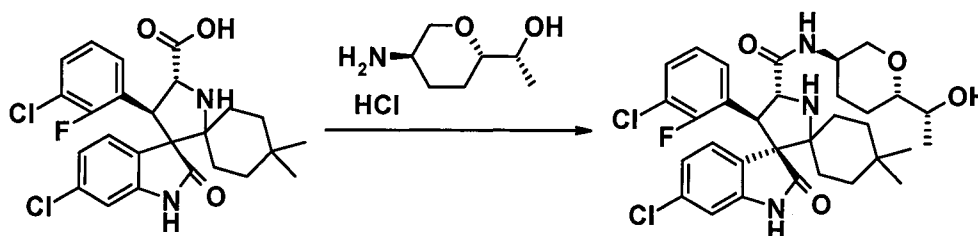
(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (250 mg, 0.51 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 84 (100 mg, 0.56 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 222 mg (71%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.60 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.95 (1H, td, $J = 13.7, 4.0$ Hz), 1.10-1.12 (1H, m), 1.20-1.24 (1H, m), 1.40-1.65 (5H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 1.87-1.91 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 3.16 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.64-3.71 (2H, m), 3.76-3.79 (1H, m), 4.38 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.15-7.09 (3H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 10.53 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 617 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 182



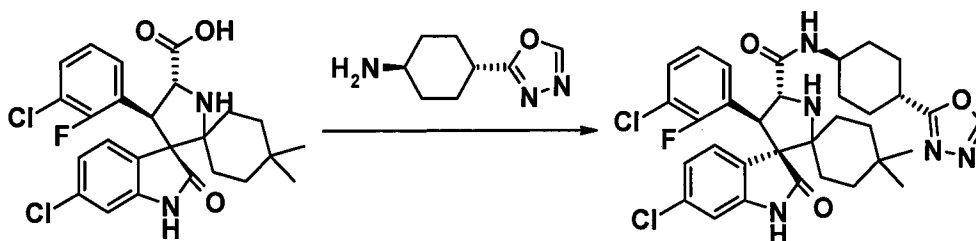
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-{(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (247 mg, 0.50 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 79 (104 mg, 0.57 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 261 mg (84%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.11-1.21 (5H, m), 1.34-1.39 (1H, m), 1.43 (1H, td, $J = 12.2, 3.6$ Hz), 1.48-1.53 (1H, m), 1.56-1.64 (3H, m), 1.71-1.76 (3H, m), 2.08 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.13 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.12 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.21-3.25 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.47-7.52 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 618 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 183



(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

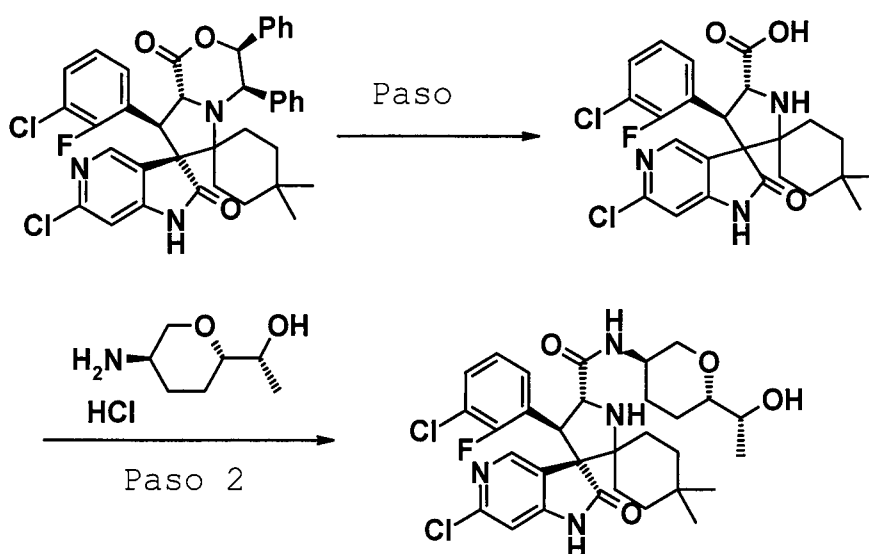
El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 12 (250 mg, 0.51 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 3 (100 mg, 0.60 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 251 mg (77%) del compuesto del título como

un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.12-1.26 (2H, m), 1.32-1.43 (3H, m), 1.48-1.80 (7H, m), 2.15-2.25 (4H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.24 (1H, br s), 3.76-3.82 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.89 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.55-7.50 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.34 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 640 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 184



Paso 1

Acido (4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxílico

A una solución en metanol (10 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 108 (1.00 g, 1.49 mmol) se le agregó una solución de hidróxido de sodio 1N (1.8 ml), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción, bajo enfriamiento con hielo, se le agregó a gotas una solución acuosa al 65% en metanol (15 ml) de nitrato de cerio (IV) diamonio (3.2 g, 5.96

mmol), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se hizo ligeramente ácida (pH 4 a 5) agregando solución de hidróxido de sodio 1N y luego se concentró bajo presión reducida. Después de extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y luego el disolvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se solidificó agregando éter dietílico, para dar 480 mg (65%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 492 (M + H)⁺.

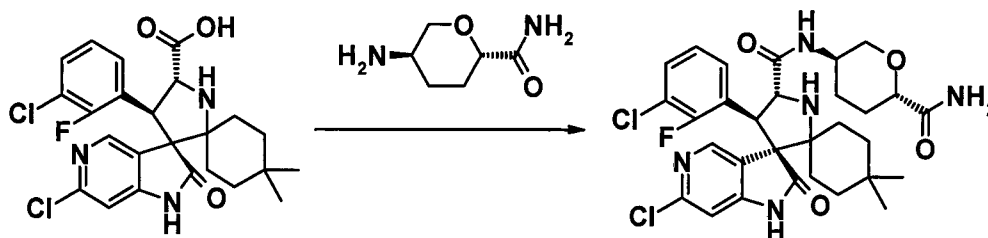
Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-((3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]tetrahydro-2H-piran-3-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (300 mg, 0.61 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 79 (111 mg, 0.61 mol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 67 mg (18%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.72 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.17-1.25 (2H, m), 1.28-1.63 (6H, m), 1.73-1.95 (3H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 3.13 (2H, t, J = 10.6 Hz), 3.59-3.65 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.79 (1H, s), 7.05 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.24 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.56 (1H, t, J = 6.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 619 (M + H)⁺.

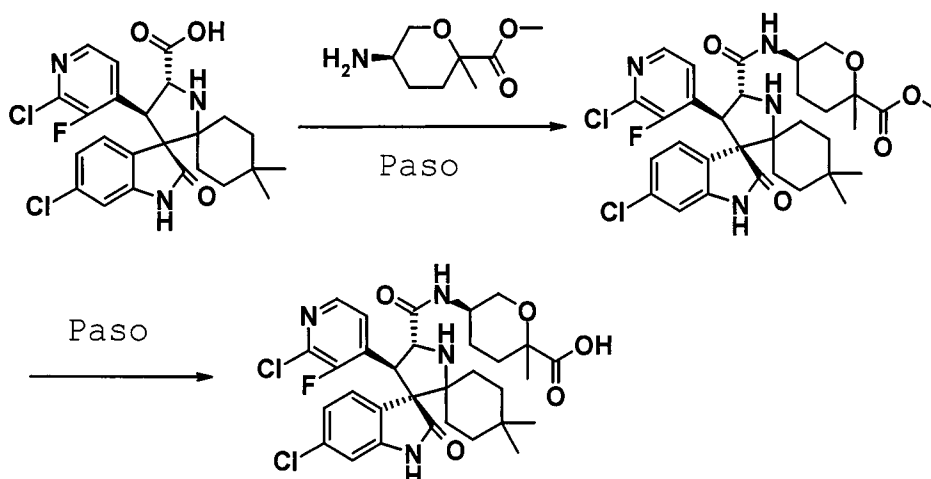
EJEMPLO 185

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 185 (300 mg, 0.61 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 28 (110 mg, 0.61 mol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 155 mg (41%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.72 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.11-1.24 (2H, m), 1.36-1.41 (1H, m), 1.51-1.95 (7H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 3.23 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.77-3.86 (2H, m), 4.00 (1H, dq, $J = 10.5, 2.1$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.05 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 618 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 186**Paso 1**

(5R)-5-({[(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonil}amino)-2-metiltetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de metilo

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (492 mg, 1.0 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 85 (119 mg, 0.70 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 321 mg (71%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.14-1.26 (2H, m), 1.36-1.41 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.49-1.56 (2H, m), 1.63-1.90 (6H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, dd, $J = 12.7, 2.3$ Hz), 3.86-3.91 (1H, m), 4.52-4.57 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.51 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 647 ($M + H$) $^+$.

250

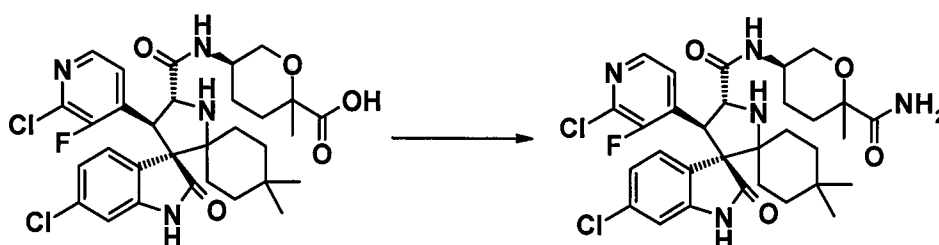
Paso 2

Acido (5R)-5-({[(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonil}amino)-2-metiltetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (280 mg, 0.43 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo 174, para dar 222 mg (81%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.60 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.95-1.01 (1H, m), 1.10-1.18 (1H, m), 1.28-1.86 (12H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 3.37-3.39 (1H, m), 3.47-3.59 (1H, m), 3.62-3.80 (2H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.18 (1H, d, J = 4.1 Hz), 10.63 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 633 (M + H)⁺.

EJEMPLO 187

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R)-6-Carbamoil-6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

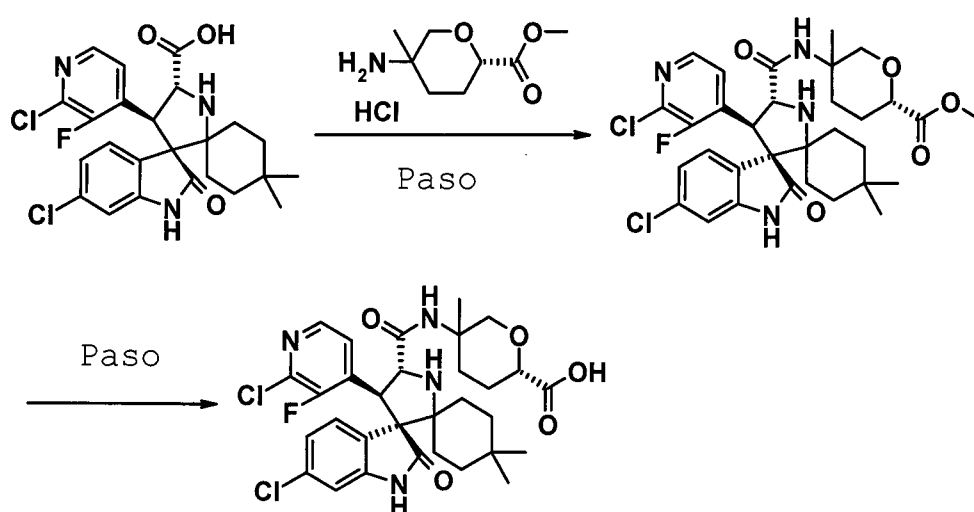
El compuesto obtenido en el ejemplo 187 (150 mg, 0.24 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 16, para dar 116 mg (76%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.69 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.16-1.27

(2H, m), 1.38-1.43 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.49-1.56 (2H, m), 1.68-1.80 (5H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 3.28 (1H, br s), 3.62 (1H, dd, $J = 12.0, 4.8$ Hz), 3.82-3.93 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.51 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 632 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 188



Paso 1

(2S)-5-({[(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonil}amino)-5-metiltetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de metilo

A una solución en tetrahidrofurano (8 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 17 (492 mg, 1.00 mmol) se le agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0.13 ml, 1.00 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 1 minuto, y luego se le agregó a gotas una solución en tetrahidrofurano (6 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 85 (210 mg, 1.00 mmol) y trietilamina (0.42 ml, 3.00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 16 horas. Subsiguientemente, a la mezcla de reacción se le agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (191 mg, 1.00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice [cloroformo:metanol = 50:1 (v/v)], para dar 62 mg (10%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 0.93-0.98 (1H, m), 0.93 (3H, s), 1.10-1.53 (12H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.31-2.37 (1H, m), 2.92 (1H, br s), 3.28-3.33 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 4.42 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.47-7.53 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 647 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

Acido (2S)-5-({[(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonil}amino)-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

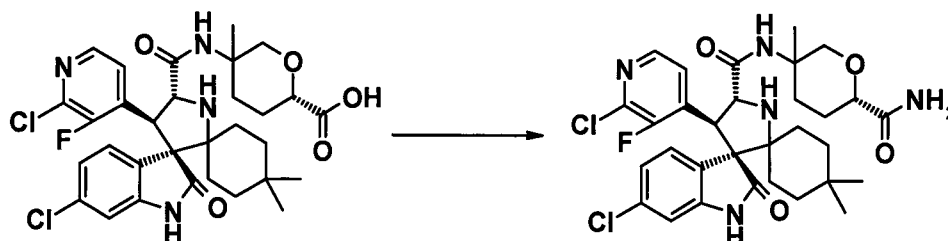
El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (130 mg, 0.20 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo 174, para dar 35 mg (28%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.57 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.92-1.23 (4H, m), 1.26 (3H, s), 1.29-1.79 (7H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.42 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.2,$

1.8 Hz), 7.61 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.0 Hz), 10.61 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 633 (M + H)⁺.

EJEMPLO 189

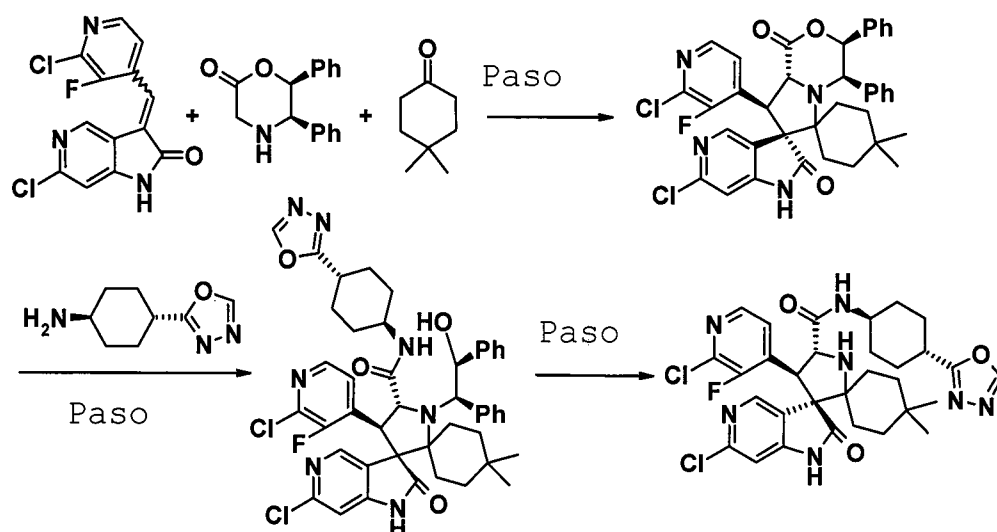


(3'R,4'S,5'R)-N-[(6S)-6-Carbamoil-3-metiltetrahydro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo 189 (23 mg, 0.04 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 16, para dar 11 mg (48%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.66 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.11-1.40 (4H, m), 1.44 (3H, s), 1.46-1.77 (6H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.24-2.29 (1H, m), 3.40 (1H, dd, J = 11.1, 7.0 Hz), 3.85-4.00 (2H, m), 4.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 5.48 (1H, d, J = 4.1 Hz), 6.53 (1H, d, J = 4.1 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 632 (M + H)⁺.

EJEMPLO 190**Paso 1**

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-1',2''(1''H)-diona

El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 86 (3.00g, 9.67 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo 9, para dar 5.00 g (77%) del compuesto del título como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.22 (3H, s), 0.54 (3H, s), 0.93-1.09 (3H, m), 1.24-1.37 (3H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.09-7.25 (10H, m), 7.78 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 671 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

(4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1'-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (300 mg, 0.45 mmol) y el

compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 3 (242 mg, 1.34 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 177 mg (47%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 838 (M + H)⁺.

Paso 3

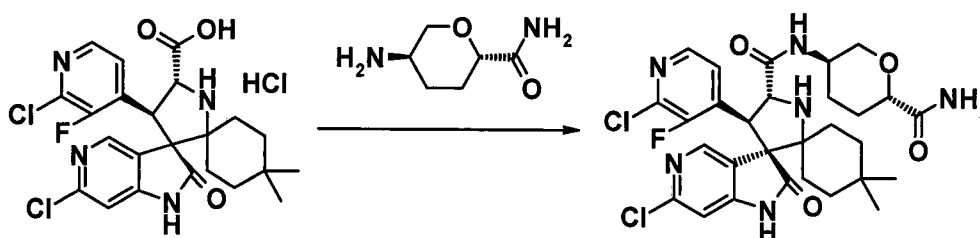
(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-N-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (145 mg, 0.17 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo 1, para dar 62 mg (56%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.72 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.09-1.26 (2H, m), 1.37-1.94 (10H, m), 2.01-2.29 (4H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.84 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.36 (1H, s), 8.85 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 642 (M + H)⁺.

EJEMPLO 191



(4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

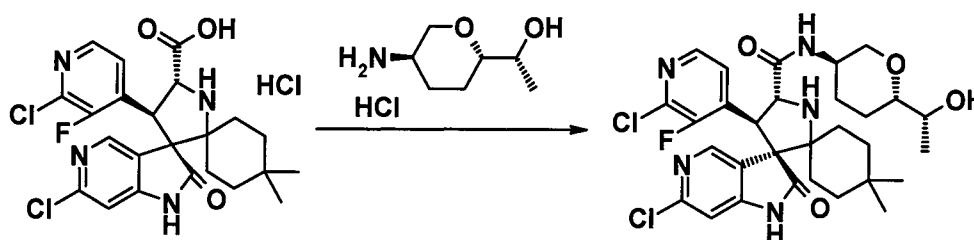
El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 87 (60

mg, 0.11 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 28 (20.5 mg, 0.11 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 26 mg (37%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.71 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.10-1.41 (4H, m), 1.49-1.91 (7H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 3.77-3.87 (2H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 4.60 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.62 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 619 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 192



6''-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxamida

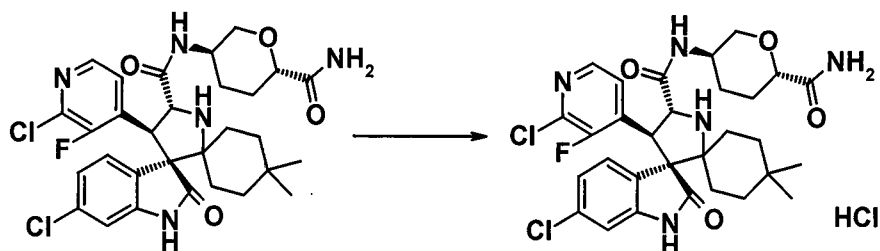
El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 87 (40 mg, 0.76 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 79 (14 mg, 0.76 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 18 mg (39%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.73 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.13-1.30 (3H, m), 1.18 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.39-1.81 (9H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 3.15 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.24-3.29 (1H, m), 3.84-3.93 (2H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.49 (1H, d,

$J = 9.2$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.72 (1H, s), 7.45-7.49 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.31-8.34 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 620 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 193



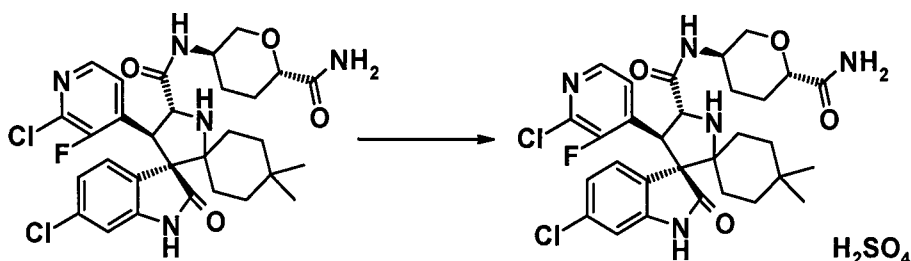
Clorhidrato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro-[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida, solvato de agua/2-propanol (IPA)

A una solución en 2-propanol (2.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo 70 (192 mg, 0.31 mmol) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (0.026 ml, 0.31 mmol) y la mezcla resultante se disolvió calentándola. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 18 horas, el precipitado se recogió por filtración para dar 173 mg (85%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.62 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.09-1.58 (6H, m), 1.65-2.07 (5H, m), 2.53-2.94 (1H, m), 3.29-3.73 (5H, m), 4.56-4.76 (1H, m), 4.85-5.23 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.01-7.13 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.49-7.74 (2H, m), 8.19-8.42 (1H, m), 8.61-9.08 (1H, m), 10.41 (1H, br s), 11.25 (1H, br s).

Anal. calc. para C₃₀H₃₄Cl₂FN₅O₄·HCl·0.75H₂O·IPA: C, 54.48; H, 6.03; N, 9.63. Encontrado: C, 54.47; H, 6.14; N, 9.65.

EJEMPLO 194



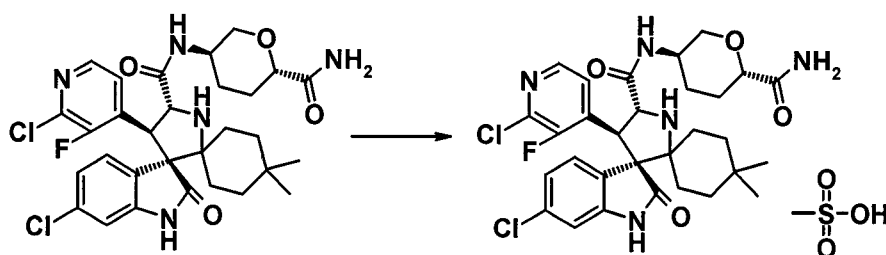
Sulfato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyltetrahydro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida, solvato de agua/2-propanol (IPA)

A una solución en 2-propanol (0.5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo 70 (52 mg, 0.08 mmol) se le agregó ácido sulfúrico concentrado (0.005 ml, 0.08 mmol), y la mezcla resultante se disolvió calentándola. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 días, el precipitado se recogió por filtración para dar 20 mg (34%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.62 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.13-1.61 (6H, m), 1.67-2.09 (5H, m), 2.45-2.88 (1H, m), 3.47-4.01 (5H, m), 4.58-4.77 (1H, m), 4.83-5.11 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.98-7.25 (3H, m), 7.51-7.73 (2H, m), 8.20-8.41 (1H, m), 8.51-8.73 (1H, m), 8.79-9.05 (1H, m), 10.35 (1H, br s), 11.18 (1H, br s).

Anal. calc. para $C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_4 \cdot H_2SO_4 \cdot 0.25H_2O \cdot IPA$: C, 49.94; H, 5.71; N, 8.82. Encontrado: C, 49.74; H, 5.71; N, 8.85.

EJEMPLO 195



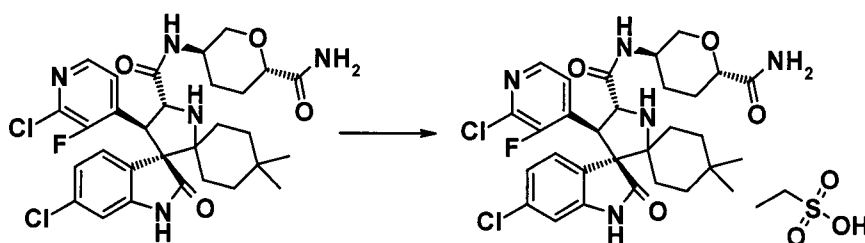
Metanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoil-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida hidrato

A una solución en 2-propanol (0.5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo 70 (54 mg, 0.09 mmol) se le agregó ácido metanosulfónico (0.006 ml, 0.09 mmol) y la mezcla resultante se disolvió por calentamiento. Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 días, el precipitado se recogió por filtración para dar 27 mg (43%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.74 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.28-1.43 (2H, m), 1.44-1.82 (4H, m), 1.84-2.10 (3H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 2.56-2.79 (4H, m), 3.09-3.25 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 3.81-3.94 (2H, m), 4.72-4.85 (1H, m), 5.35-5.54 (1H, m), 5.69-5.88 (1H, m), 6.55-6.68 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.28-7.35 (1H, m), 7.81-7.95 (1H, m), 8.14-8.36 (2H, m), 8.44-8.89 (1H, m), 9.83 (1H, br s), 11.03 (1H, br s).

Anal. calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 50.82; H, 5.50; N, 9.56. Encontrado: C, 50.78; H, 5.51; N, 9.53.

EJEMPLO 196



Etanosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoil-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida hidrato

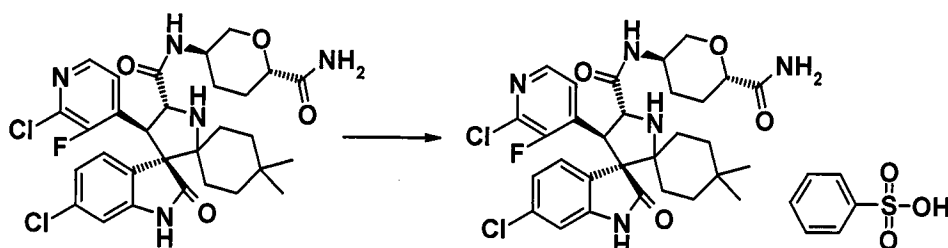
A una solución en 2-propanol (2.4 ml) del compuesto obtenido en el

ejemplo 70 (183 mg, 0.30 mmol) se le agregó ácido etanosulfónico (0.024 ml, 0.30 mmol) y la mezcla resultante se disolvió por calentamiento. Después de agitación a temperatura ambiente durante 23 horas, el precipitado se recogió por filtración para dar 177 mg (82%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.62 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.05 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.09-1.59 (6H, m), 1.62-2.06 (5H, m), 2.38 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.59-3.07 (1H, m), 3.27-3.79 (5H, m), 4.53-4.76 (1H, m), 4.78-5.16 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.00-7.23 (3H, m), 7.51-7.75 (2H, m), 8.21-8.41 (1H, m), 8.48-9.07 (1H, m), 10.35 (1H, br s), 11.19 (1H, br s).

Anal. calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 51.54; H, 5.54; N, 9.39. Encontrado: C, 51.42; H, 5.65; N, 9.35.

EJEMPLO 197



Bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoyl-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida hidrato

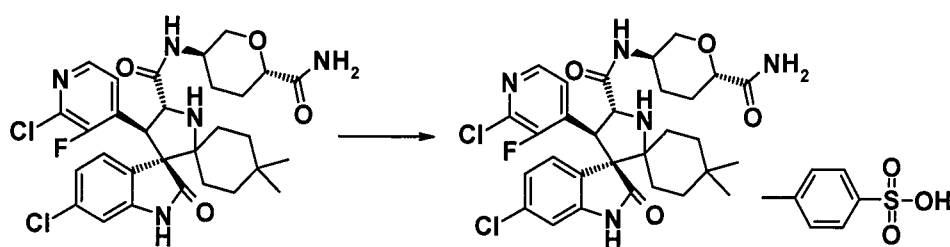
A una solución en 2-propanol (1.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo 70 (104 mg, 0.17 mmol) se le agregó ácido bencenosulfónico monohidrato (30 mg, 0.17 mmol) y la mezcla resultante se disolvió por calentamiento. Después de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, el precipitado se recogió por filtración para dar 116 mg (89%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.88 (3H, s), 1.09-1.85 (7H, m), 1.88-2.19 (4H, m), 2.53-2.77 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.53-3.69 (1H,

m), 3.71-3.89 (2H, m), 4.68-4.85 (1H, m), 5.47-5.80 (2H, m), 6.52 (1H, s), 6.77-6.90 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.24-7.44 (5H, m), 7.63-7.98 (4H, m), 8.09-8.43 (1H, m), 10.16 (1H, br s), 10.96 (1H, br s).

Anal. calc. para $C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_4 \cdot C_6H_5SO_3H \cdot 1.5H_2O$: C, 53.80; H, 5.39; N, 8.71. Encontrado: C, 53.89; H, 5.40; N, 8.80.

EJEMPLO 198



p-Toluenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-carbamoil-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3"-indol]-5'-carboxamida hidrato

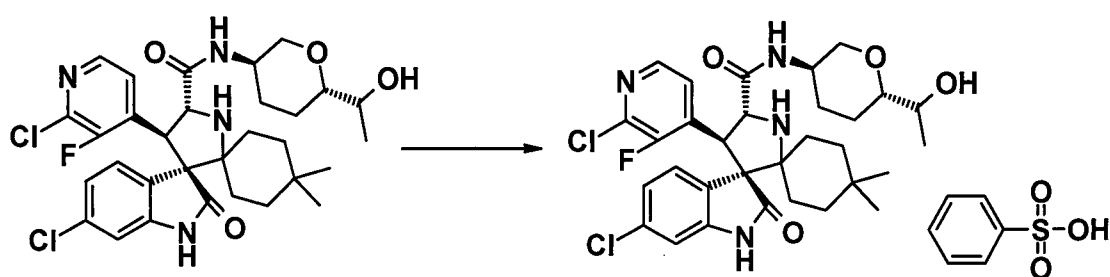
A una solución en 2-propanol (0.5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo 70 (52 mg, 0.08 mmol) se le agregó ácido p-toluenosulfónico monohidrato (16 mg, 0.08 mmol) y la mezcla resultante se disolvió por calentamiento. Después de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, el precipitado se recogió por filtración para dar 48 mg (72%) del compuesto del título como un sólido.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.63 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.09-1.59 (6H, m), 1.66-2.03 (5H, m), 2.29 (3H, s), 2.70-2.91 (1H, m), 3.34-3.74 (5H, m), 4.67 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.80-5.11 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.02-7.22 (5H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 8.23-8.39 (1H, m), 8.45-8.74 (1H, m), 10.33 (1H, br s), 11.14 (1H, br s).

Anal. calc. para $C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_4 \cdot C_6H_4CH_3SO_3H \cdot 1.5H_2O$: C, 54.34; H, 5.55; N, 8.56. Encontrado: C, 54.06; H, 5.45; N, 8.50.

EJEMPLO 199

272

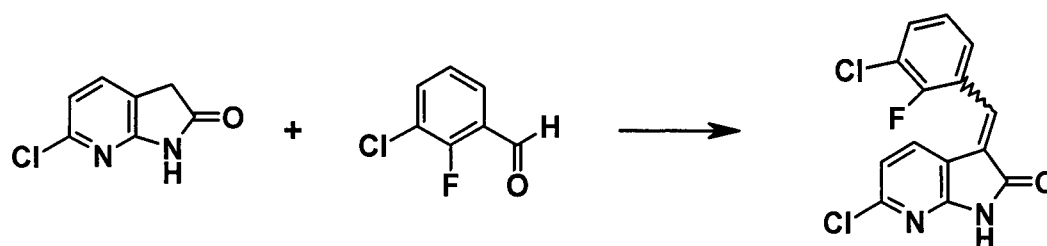


Bencenosulfonato de (3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-N-[(3R,6S)-6-[1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il]-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxamida hidrato

A una solución en acetonitrilo (0.6 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo 93 (isómero A) (67 mg, 0.11 mmol) se le agregó ácido bencenosulfónico monohidrato (19 mg, 0.11 mmol), y la mezcla resultante se disolvió por calentamiento. Después de agitación a temperatura ambiente durante 26 horas, el precipitado se recogió por filtración para dar 62 mg (80%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.72 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.21-2.09 (12H, m), 2.59-2.73 (1H, m), 2.86-3.05 (2H, m), 3.67-3.87 (3H, m), 4.74 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.52-5.70 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.69 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.83-7.98 (2H, m), 8.04-8.17 (1H, m), 8.44 (1H, br s), 9.88 (1H, br s), 10.93 (1H, br s).

Anal. calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$: C, 55.09; H, 5.87; N, 8.24. Encontrado: C, 54.68; H, 5.62; N, 8.73.

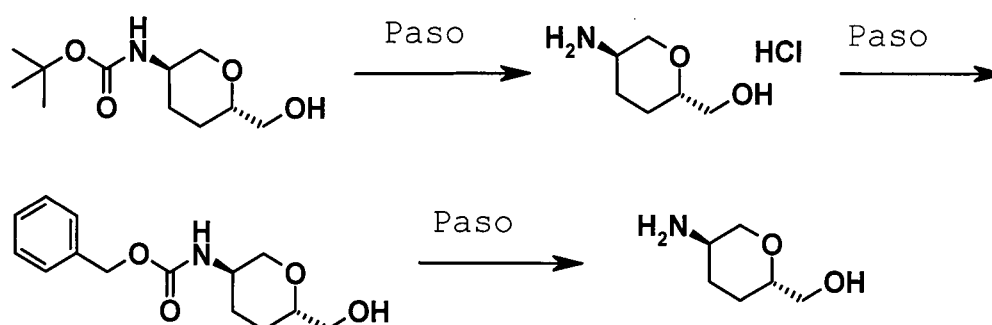
EJEMPLOS DE REFERENCIA**EJEMPLO DE REFERENCIA 1**

(3E/Z)-6-Cloro-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-

pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

A una solución en metanol (30 ml) de 6-cloro-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (633 mg, 3.75 mmol) y 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (0.45 ml, 3.83 mmol), se le agregó N,N-diisopropiletilamina (0.10 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol frío y se secó, para dar 920 mg (79%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.66-7.78 (3H, m), 11.4 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2**Paso 1**

Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-

1,5-Anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-

hexitol (*Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 2418-2427) (6.00 g, 0.03 mol) se disolvió en metanol (20 ml), se le agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (60 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la reacción se evaporó bajo presión reducida para dar 4.5 g (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 (1H, ddd, $J = 24.3, 13.3, 3.7$ Hz), 1.52 (1H, ddd, $J = 24.7, 12.4, 3.9$ Hz), 1.66-1.72 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.19-3.37 (4H, m), 3.96-4.00 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 132 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

1,5-Anhidro-2-[(benciloxi)carbonil]amino}-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (3.5 g, 21.0 mmol) se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (40 ml) y se le agregó cloruro de benciloxicarbonilo (3.3 ml, 23.0 mmol), gota a gota a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se hizo ácida agregando ácido clorhídrico 1N, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, al residuo obtenido se le agregó éter dietílico y hexano y luego la suspensión se filtró y se secó para dar 2.06 g (37%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.33 (1H, ddd, $J = 24.5, 12.3, 3.9$ Hz), 1.48 (1H, ddd, $J = 24.3, 13.2, 3.5$ Hz), 1.61-1.67 (1H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 3.05 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.34-3.41 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 3.65-3.72 (1H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 4.48 (1H, br s), 5.06-5.13 (2H, m), 7.32-7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 266 (M + H)⁺.

Paso 3

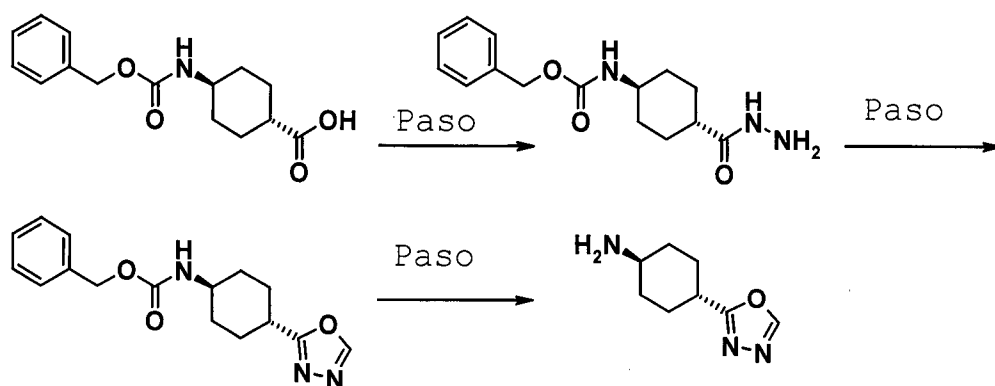
2-Amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (2.00 g, 7.54 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), se le agregó paladio al 10% en carbón (300 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida y se secó, para dar 1.13 g (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.07-1.20 (2H, m), 1.54-1.61 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 2.82 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.08-3.14 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 11.2, 4.8 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 11.0, 6.0 Hz), 3.73 (1H, dq, J = 10.8, 2.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 132 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3



Paso 1

[trans-4-(Hidrazinocarbonil)ciclohexil]carbamato de bencilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (75 ml) de ácido trans-4-(carbобензоxiамино)ciclohexanocarboxílico (5.00 g, 18.0 mmol) a temperatura

ambiente, se le agregó hidrazina monohidrato (1.42 ml, 23.4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2.44 g, 18.0 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4.49 g, 23.4 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 3 días. A la mezcla de reacción se le agregó agua (150 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para dar 4.52 g (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.09-1.20 (2H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 3.43-3.57 (1H, m), 3.65-4.05 (2H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

Paso 2

[trans-4-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)ciclohexil]carbamato de bencilo

A una solución en N,N-dimetilacetamida (20 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.00 g, 3.43 mmol) a temperatura ambiente, se le agregó ortoformiato de trimetilo (2 ml) y complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0.02 ml, 0.17 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se le agregó trietilamina (0.29 ml, 2.06 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó durante la noche, luego se le agregó agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 0.91 g (88%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.34 (2H, m), 1.67-1.80 (2H, m), 2.15-2.24 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52-3.65 (1H, m), 4.59-4.69 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.30-7.38 (5H, m), 8.33 (1H, s).

Paso 3

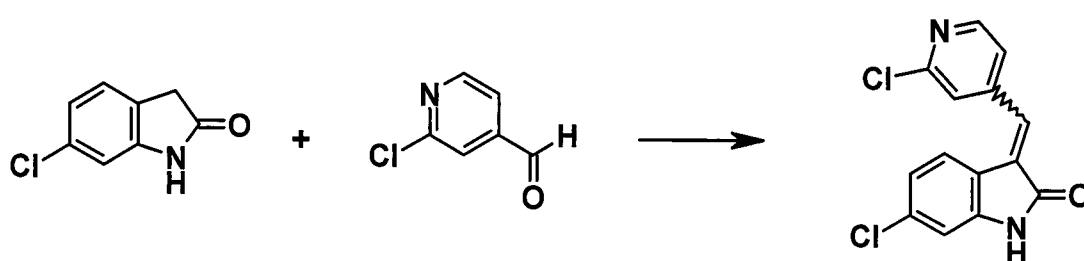
trans-4-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)ciclohexanamina

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (2.85 g, 9.45 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo

de referencia 2, para dar 1.55 g (98%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.31 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 8.38 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4



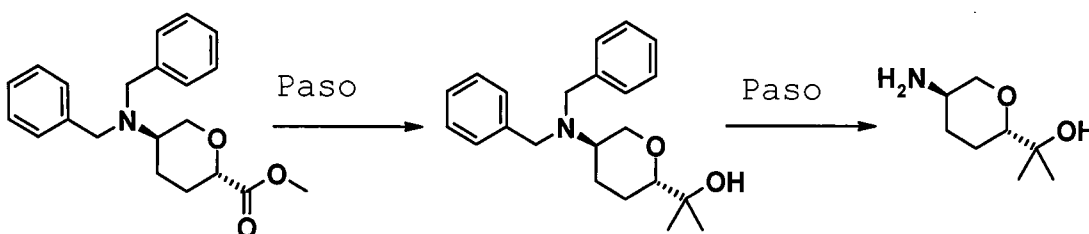
(3E/Z)-6-Cloro-3-[(2-cloropiridin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-indol-2-

ona

A una solución en metanol (2000 ml) de 6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (141 g, 841 mmol) y 2-cloroisonicotinaldehído (131 g, 925 mmol) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (22.5 ml, 135 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol frío y se secó, para dar 194 g (79%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

MS (ESI) m/z : 291 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5



Paso 1

2-[(2S,5R)-5-(Dibencilamino)tetrahydro-2H-piran-2-yl]propan-2-ol

2,6-Anhidro-3,4,5-tridesoxi-5-(dibencilamino)-L-eritro-hexonato de metilo (16.0 g, 47.0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se le agregó a gotas una solución de bromuro de metilmagnesio/tetrahidrofurano (1.06 mol/l, 300 ml, 0.32 mol) a 0°C, y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de enfriar nuevamente con hielo, a la mezcla de reacción se le agregó gradualmente una solución acuosa de cloruro de amonio (300 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 (v/v)], para dar 15.5 g (97%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.26-1.36 (1H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.69-1.75 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.40 (1H, s), 2.69-2.77 (1H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 11.4, 1.8$ Hz), 3.41 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.61-3.71 (4H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 7.20-7.37 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 340 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahydro-2H-piran-2-yl]propan-2-ol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (15.5 g, 46.0 mmol) se disolvió en etanol (300 ml), se le agregó hidróxido de paladio al 20% (3.0 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite y luego el disolvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida y se secó para dar

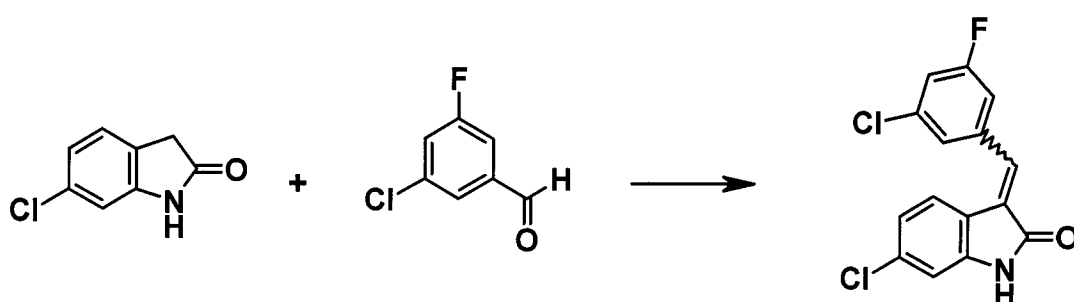
279

7.10 g (98%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.00 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.27-1.37 (1H, m), 1.45-1.54 (1H, m), 1.74-1.80 (1H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.96-3.01 (1H, m), 3.24 (1H, t, J = 10.8 Hz), 4.00-4.05 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 8.16 (2H, br s).

MS (ESI) m/z : 160 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 6



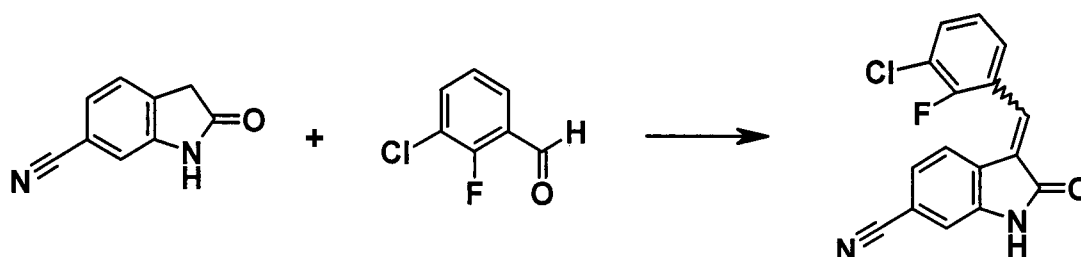
(3E/Z)-6-Cloro-3-(3-cloro-5-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-

ona

El 3-cloro-5-fluorobenzaldehído (3.00 g, 18.9 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4, para dar 3.19 g (56%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.89-6.91 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 10.84 (1H, s).

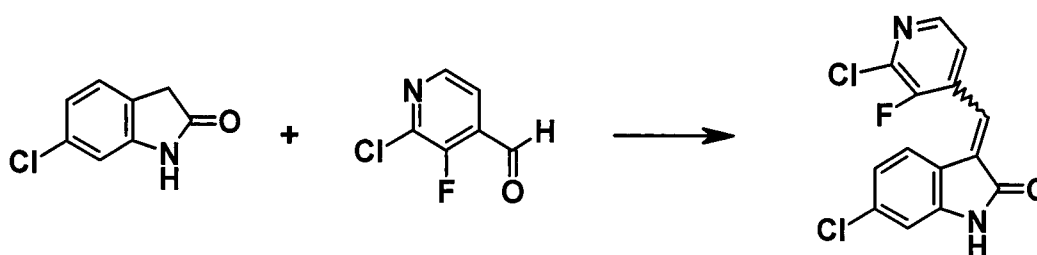
MS (APCI) m/z : 308 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

(3E/Z)-3-(3-Cloro-2-fluorobenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo

El 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo (400 mg, 2.53 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, para dar 685 mg (91%) del compuesto del título como un sólido pardo.

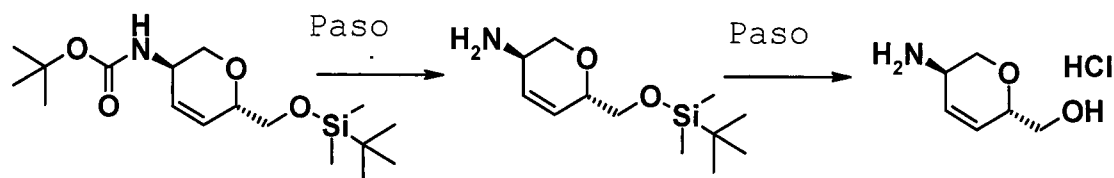
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.24-7.42 (4H, m), 7.72-7.80 (3H, m), 11.07 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

(3E/Z)-6-Cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído (2.20 g, 13.8 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4, para dar 3.37 g (83%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (APCI) m/z : 309 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 9**Paso 1****2-Amino-1,5-anhidro-6-O-[ter-butil(dimetil)silil]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hex-3-enitol**

El 1,5-anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-6-O-[ter-butil-(dimetil)silil]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hex-3-enitol (*Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 2418-2427) (1.02 g, 2.97 mmol), trifluorometanosulfonato de ter-butildimetilsililo (4.10 ml, 17.8 mmol) y 2,6-lutidina (1.73 ml, 14.9 mmol) se mezclaron con diclorometano (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml), seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 → 9:1 (v/v)], para dar 295 mg (41%) del compuesto del título como un aceite pardo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.07 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.43 (2H, br s), 3.23 (1H, dd, $J = 10.9, 7.9$ Hz), 3.39-3.44 (1H, m), 3.54 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J = 10.3, 6.1$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J = 11.5, 5.6$ Hz), 4.08-4.12 (1H, m), 5.78 (1H, dt, $J = 10.4, 1.8$ Hz), 5.83-5.87 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 244 ($M + H$) $^+$.

Paso 2**Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-hex-3-enitol**

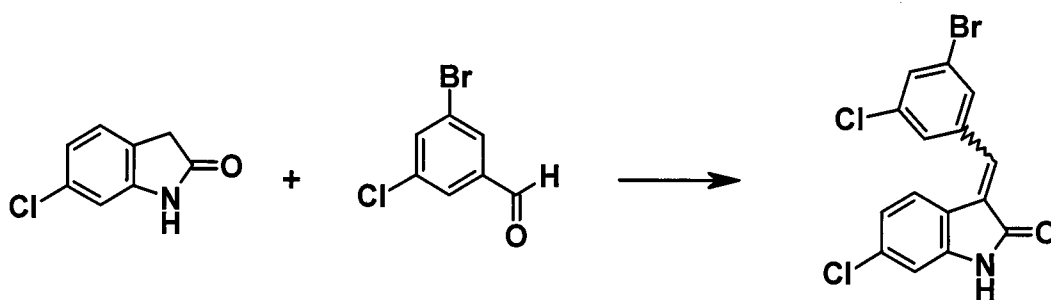
202

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.0 g, 3.0 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml), se le agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 620 mg (100%) del compuesto del título como un sólido pardo claro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.38 (1H, dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 11.4, 6.4$ Hz), 3.52-3.59 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz), 4.05-4.09 (1H, m), 5.89 (1H, dt, $J = 10.5, 2.7$ Hz), 6.05-6.08 (1H, m), 8.31 (2H, br s).

MS (ESI) m/z : 130 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 10



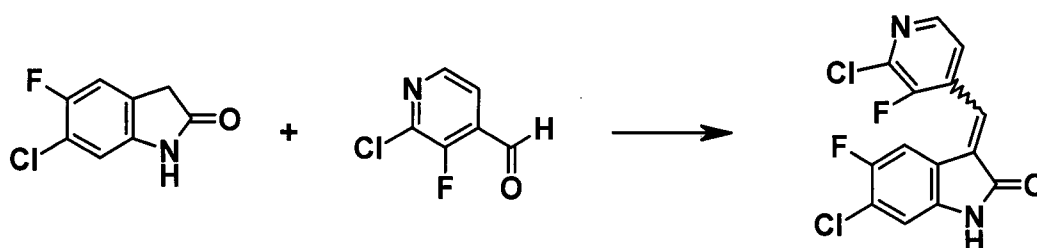
(3E/Z)-3-(3-Bromo-5-clorobenciliden)-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-

ona

El 3-bromo-5-clorobenzaldehído (4.90 g, 22.4 mmol) se usó y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 8.11 g (98%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (FAB) m/z : 367 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

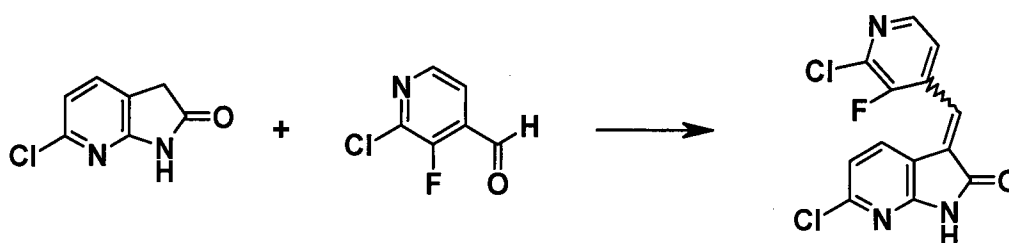


(3E/Z)-6-Cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metilen]-5-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

La 6-cloro-5-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (928 mg, 5.0 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 8, para dar 1.6 g (97%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.03 (1H, dd, $J = 6.3, 0.7$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 10.94 (1H, s).

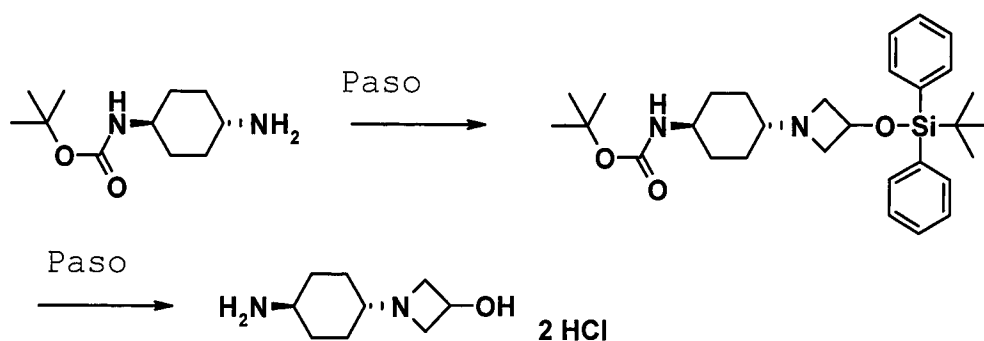
EJEMPLO DE REFERENCIA 12



(3E/Z)-6-Cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

El 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído (1.14 g, 7.16 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, para dar 1.46 g (69%) del compuesto del título como un sólido pardo.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.02 (0.7H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (0.3H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (0.7H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (0.7H, s), 7.78 (0.7H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.89 (0.3H, s), 7.99 (0.3H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.18 (0.3H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.33 (0.3H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.40 (0.7H, d, $J = 5.2$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13**Paso 1****[trans-4-(3-{[ter-Butil(difenil)silil]oxi}azetidin-1-il)ciclohexil]-carbamato de ter-butilo**

A una solución en etanol (300 ml) de (trans-4-aminociclohexil)carbamato de ter-butilo (3.21 g, 15.0 mmol) se le agregó 1,3-dibromo-2-propanol (1.70 ml, 16.5 mmol) y carbonato de sodio (15.9 g, 150 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche bajo calentamiento a reflujo. Después de enfriarse, el material insoluble se separó por filtración a través de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Luego la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml) y se le agregó imidazol (2.45 g, 36.0 mmol) y ter-butildifenilclorosilano (4.29 ml, 16.5 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 10:0 → 10:1 (v/v)], para dar 2.45 g

205

(32%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01-1.13 (4H, m), 1.06 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.74-1.80 (2H, m), 1.93-2.03 (3H, m), 2.87 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.35-3.43 (1H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.42 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.37-7.41 (4H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.61-7.65 (4H, m).

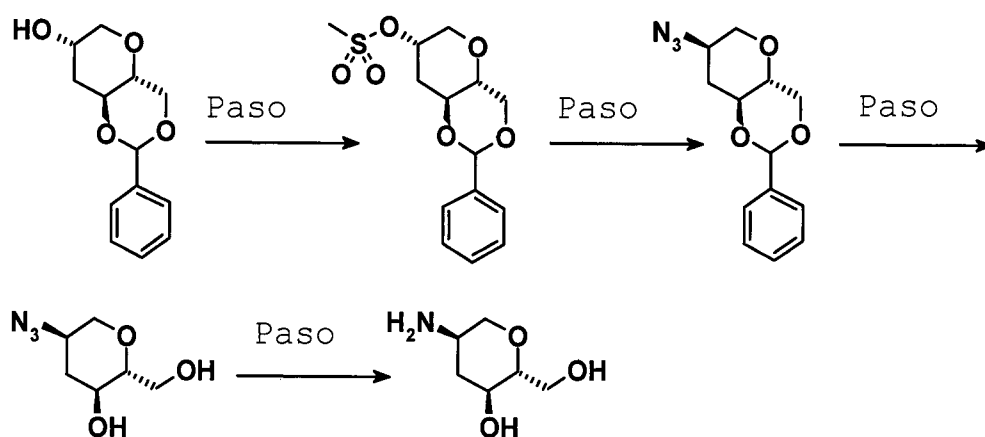
Paso 2

Diclorhidrato de 1-(trans-4-aminociclohexil)azetidín-3-ol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (2.45 g, 4.82 mmol) se suspendió en metanol (9 ml) y se le agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (18 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 horas, a la mezcla de reacción se le agregó éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 1.08 g (92%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.33-1.56 (4H, m), 2.11-2.21 (4H, m), 3.13-3.15 (1H, m), 3.22-3.26 (1H, m), 3.92-3.99 (2H, m), 4.36-4.39 (2H, m), 4.56-4.67 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14



Paso 1

1,5-Anhidro-4,6-O-benciliden-3-desoxi-2-O-(metilsulfonil)-D-arabino-

hexitol

A una solución en diclorometano (250 ml) de 1,5-anhidro-4,6-O-benciliden-3-desoxi-D-arabino-hexitol (WO 2005/049582) (12.0 g, 50.8 mmol) y trietilamina (8.50 ml, 61.0 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó cloruro de metanosulfonilo (4.70 ml, 61.0 mmol). Después de agitación a la misma temperatura durante 45 minutos se le agregó agua y la mezcla resultante se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

Paso 2

1,5-Anhidro-2-azido-4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi-D-ribo-hexitol

Una solución en N,N-dimetilformamida (380 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (16.0 g, 50.8 mmol) y azida de sodio (6.60 g, 102 mmol) se agitó a 80°C durante 66 horas. La N,N-dimetilformamida se evaporó bajo presión reducida, luego se agregó éter y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se le agregó n-hexano y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 7.50 g (56%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.68-1.79 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 3.23-3.35 (2H, m), 3.54-3.72 (3H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J = 10.6, 4.6 Hz), 5.54 (1H, s), 7.33-7.52 (5H, m).

Paso 3

1,5-Anhidro-2-azido-2,3-didesoxi-D-ribo-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (8.00 g, 30.6 mmol) se disolvió en ácido acético (160 ml) y agua (40 ml), y la solución resultante se agitó a 90°C durante 1 hora y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo =

207

3:1 → 1:3 (v/v)], para dar 4.70 g (89%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.58 (1H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.26 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 2.45-2.53 (1H, m), 3.11-3.21 (2H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 3.77-3.91 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m).

Paso 4

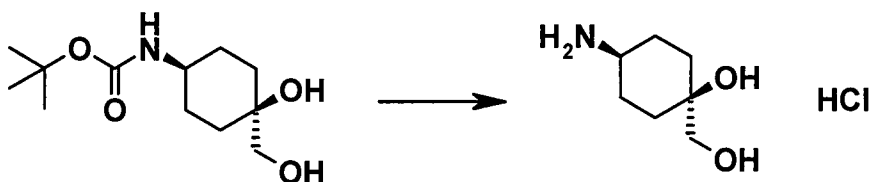
2-Amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-ribo-hexitol

A una solución en metanol (14 ml) del compuesto obtenido en el paso 3 anterior (500 mg, 2.89 mmol) se le agregó paladio al 10% en carbón (120 mg), y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite y luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 341 mg (80%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00-1.10 (1H, m), 1.38 (2H, br s), 2.01-2.10 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 2.78-2.85 (1H, m), 3.13-3.24 (1H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.61-3.72 (2H, m), 4.36-4.44 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J = 5.50$ Hz).

MS (ESI) m/z : 148 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

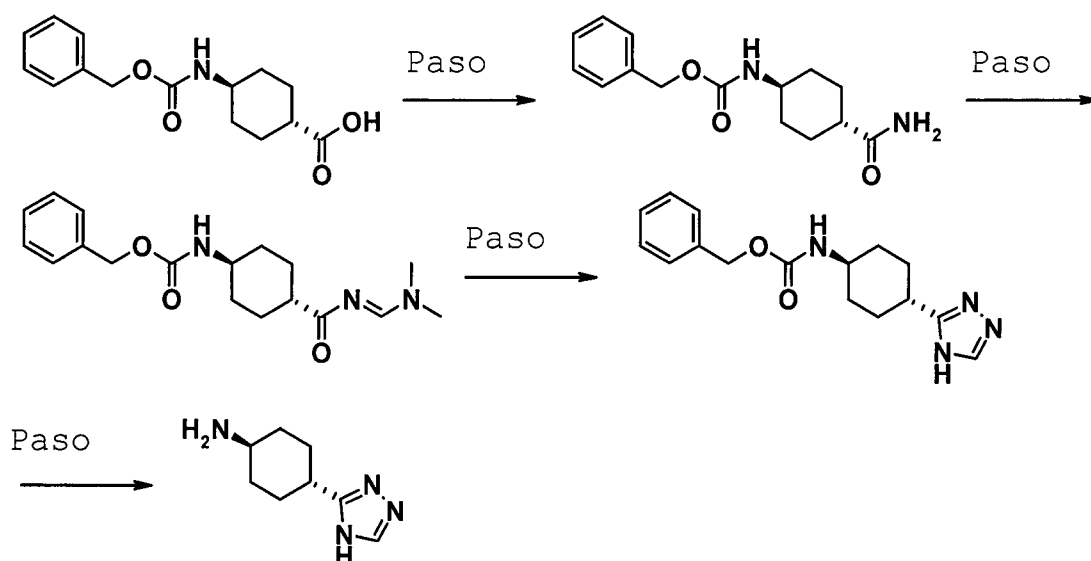


Clorhidrato de cis-4-amino-1-(hidroximetil)ciclohexanol

El [cis-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de ter-butilo (WO 2010/027500) (376 mg, 1.53 mmol) se usó como material inicial y se trató del

mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 16



Paso 1

(trans-4-Carbamoilciclohexil)carbamato de bencilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (120 ml) de ácido trans-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico (1.40 g, 5.10 mmol), cloruro de amonio (0.54 g, 10.1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.39 g, 2.50 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.35 g, 7.10 mmol), se le agregó trietilamina (1.4 ml, 10.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se le agregó agua y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 1.20 g (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.07-1.21 (2H, m), 1.26-1.41 (2H, m), 1.68-1.87 (4H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 3.15-3.27 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.67 (1H, br s), 7.12-7.21 (2H, m), 7.27-7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 277 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Paso 2

(trans-4-[(E)-(Dimetilamino)metiliden]carbamoil)ciclohexil)-carbamato de bencilo

Una solución en dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (20 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.20 g, 4.34 mmol) se agitó a 120°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, luego se le agregó éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 0.97 g (67%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.09-1.22 (2H, m), 1.51-1.60 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.41-3.58 (1H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.29-7.37 (5H, m), 8.39 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 332 (M + H)⁺.

Paso 3

[trans-4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)ciclohexil]carbamato de bencilo

A una solución en ácido acético (25 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 anterior (970 mg, 2.93 mmol) se le agregó hidrazina monohidrato (0.21 ml, 3.51 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le agregó agua y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 717 mg (82%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.23-1.58 (4H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 5.01 (2H, s), 7.22-7.40 (6H, m).

MS (ESI) m/z: 301 (M + H)⁺.

Paso 4

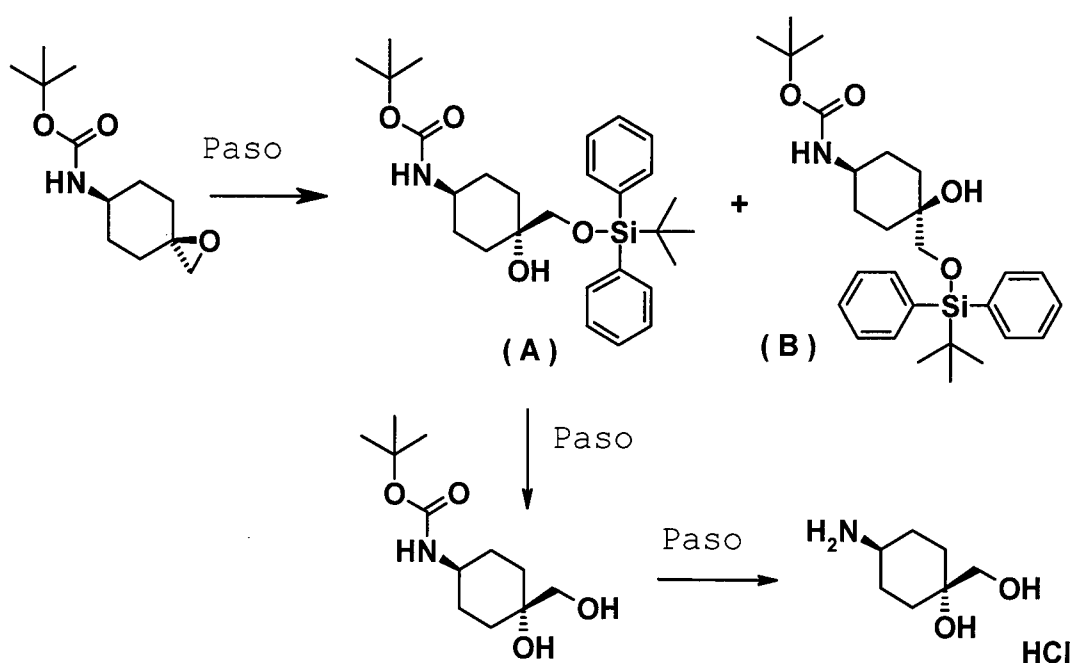
trans-4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)ciclohexanamina

El compuesto obtenido en el paso 3 anterior (360 mg, 1.20 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 63 mg (31%) del compuesto del título como un sólido

incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.56-1.70 (2H, m), 1.95-2.11 (4H, m), 2.67-2.84 (2H, m), 8.05 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 17



Paso 1

[trans-4-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxymethyl)-4-hidroxiciclohexil]-carbamato de ter-butilo (A)

El cis-ter-butil-1-oxaespiro[2.5]oct-6-ilcarbamato (WO 2010/027500) (4.15 g, 18.3 mmol) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (50 ml) y agua (200 ml), se le agregó hidróxido de potasio (5.13 g, 91.5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, el precipitado se separó por filtración y el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 2.33 g de una mezcla de

[cis-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de ter-butilo y [trans-4-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de ter-butilo como un sólido incoloro. La mezcla anterior se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), se le agregó ter-butildifenilclorosilano (4.13 g, 15.0 mmol) e imidazol (2.74 g, 40.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetonitrilo:benceno = 1:9 (v/v)], para dar 0.81 g (9%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.17-1.27 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.53-1.66 (4H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.54 (1H, s), 3.53 (2H, s), 3.61 (1H, m), 4.38 (1H, m), 7.38-7.47 (6H, m), 7.64-7.66 (4H, m).

MS (APCI) m/z : 482 (M-H) $^-$.

Paso 2

[trans-4-Hidroxi-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de ter-butilo

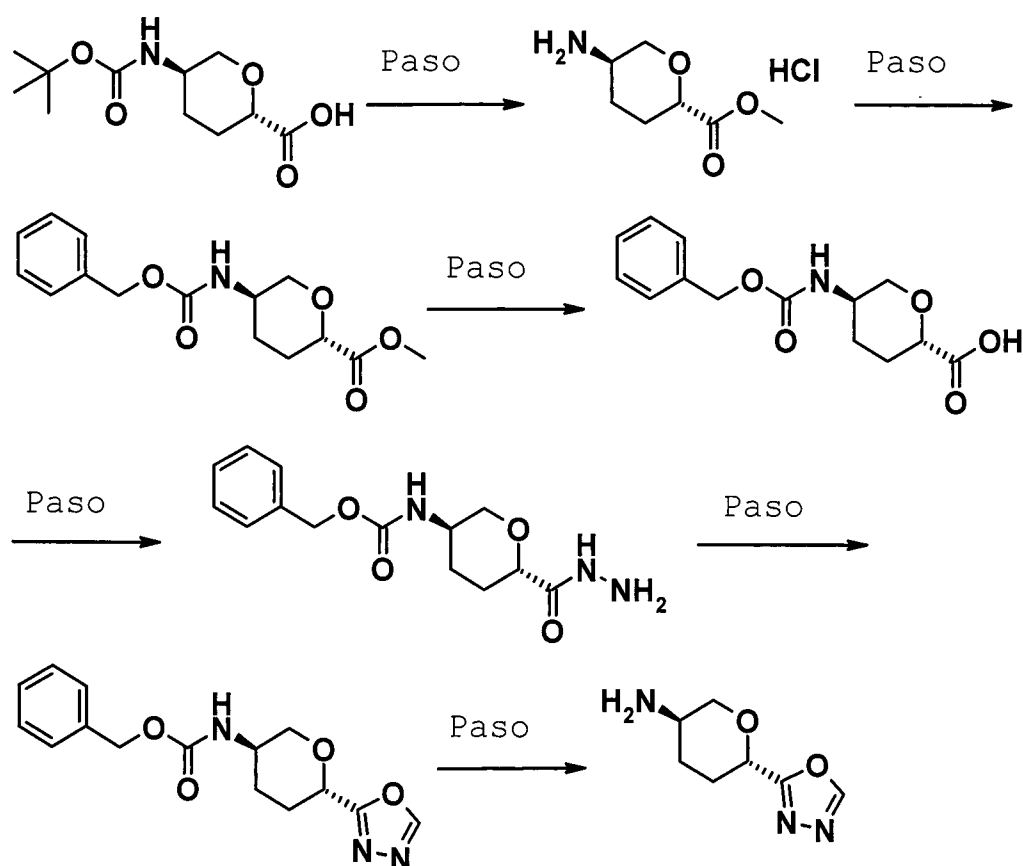
A una solución en tetrahidrofurano (8 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (0.80 g, 1.65 mmol) se le agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio /tetrahidrofurano (1.0 mol/l, 2.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 9:1 (v/v)], para dar 372 mg (92%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19-1.31 (4H, m), 1.37 (9H, s), 1.61-1.67 (4H, m), 3.24 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.34 (1H, m), 3.94 (1H, s), 4.33 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 6.9$ Hz).

MS (FAB) m/z : 246 (M + H) $^+$.

Paso 3Clorhidrato de trans-4-amino-1-(hidroximetil)ciclohexanol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (67 mg, 0.27 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 18Paso 1

Clorhidrato de 5-amino-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexonato de metilo

A una solución en metanol (5 ml) de ácido 2,6-anhidro-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexónico (*Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 2418-2427) (1.00 g, 4.08 mmol), a temperatura ambiente, se le agregó una solución de ácido clorhídrico 4N /1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla resultante se

agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 0.80 g (100%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 160 (M + H)⁺.

Paso 2

2,6-Anhidro-5-[(benciloxi)carbonil]amino}-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexonato de metilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (0.80 g, 4.08 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y agua (20 ml) y se le agregó bicarbonato de sodio (1.71 g, 30.4 mmol) y cloruro de carbobenzoxi (0.72 ml, 4.89 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a 5°C durante 21 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con diclorometano:metanol [10:1 (v/v)]. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 17:3 → 3:2 (v/v)], para dar 0.97 g (81%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38-1.54 (1H, m), 1.66-1.85 (1H, m), 2.03-2.16 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.66-4.79 (1H, m), 5.01-5.17 (2H, m), 7.29-7.39 (5H, m).

Paso 3

Acido 2,6-anhidro-5-[(benciloxi)carbonil]amino}-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexónico

A una solución en tetrahidrofurano (110 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 anterior (8.12 g, 27.7 mmol) a temperatura ambiente se le agregó una solución de hidróxido de sodio 1N (55.4 ml, 55.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se le agregó una solución de ácido cítrico al 10% bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. Luego la capa

orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó bajo presión reducida para dar 7.78 g (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.45-1.73 (2H, m), 1.98-2.16 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.00-4.09 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.93-7.08 (1H, m), 7.22-7.44 (5H, m).

Paso 4

[(3R,6S)-6-(Hidrazinocarbonil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (16 ml) del compuesto obtenido en el paso 3 anterior (898 mg, 3.21 mmol) a temperatura ambiente se le agregó hidrazina monohidrato (0.23 ml, 3.86 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (434 mg, 3.21 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (740 mg, 3.86 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se sometió a extracción con cloroformo:metanol [10:1 (v/v)] y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [diclorometano:metanol = 49:1 $\rightarrow$ 13:1 (v/v)], para dar 811 mg (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.42-1.60 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 3.11 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.50-3.62 (1H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 5.06 (2H, s), 7.26-7.37 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 294 ($M + H$) $^+$.

Paso 5

[(3R,6S)-6-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il]-carbamato

de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 4 anterior (2.27 g, 7.74 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 3, a temperatura ambiente, para dar 2.00 g (85%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

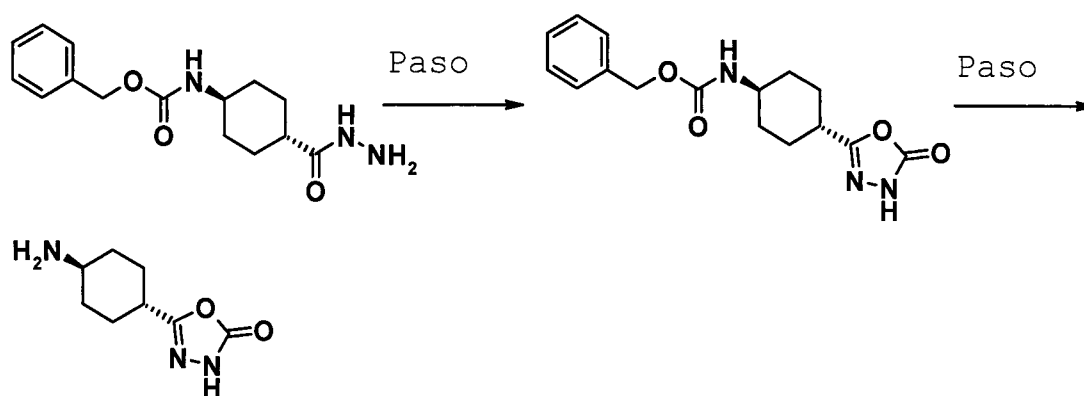
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.63 (1H, m), 2.04-2.30 (3H, m), 3.27-3.37 (1H, m), 3.76-3.90 (1H, m), 4.14-4.22 (1H, m), 4.66-4.77 (2H, m), 5.04-5.19 (2H, m), 7.31-7.40 (5H, m), 8.41 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 304 ($M + H$) $^+$.

Paso 6(3R,6S)-6-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina

El compuesto obtenido en el paso 5 anterior (749 mg, 2.47 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 418 mg (100%) del compuesto del título como un sólido pardo claro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.36-1.48 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.12-2.25 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 4.63-4.69 (1H, m), 8.42 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

Paso 1

[trans-4-(5-Oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-carbamato
de bencilo

A una suspensión en 1,4-dioxano (15 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 3 (1.00 g, 3.43 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó trifosgeno (0.36 g, 1.17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua; la mezcla resultante se agitó durante 70 minutos y luego el sólido se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para dar 685 mg (63%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

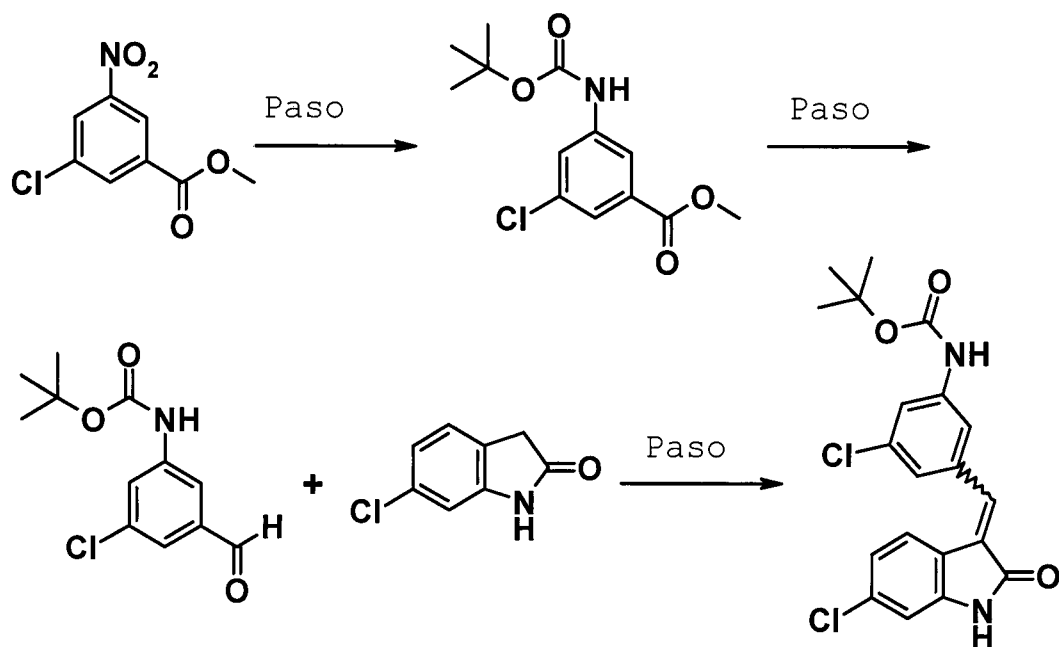
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.17-1.28 (2H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 2.05-2.21 (4H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 3.47-3.61 (1H, m), 4.58-4.66 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.29-7.39 (5H, m), 8.12 (1H, s).

Paso 2

5-(trans-4-Aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (685 mg, 2.16 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 341 mg (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 1.21-1.32 (2H, m), 1.40-1.51 (2H, m), 1.88-2.05 (4H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 2.75-2.83 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 20**Paso 1****3-[(ter-Butoxicarbonil)amino]-5-clorobenzoato de metilo**

A una solución en metanol (230 ml) de 3-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5.00 g, 23.0 mmol) bajo enfriamiento con hielo se le agregó polvo de zinc (7.54 g, 116 mmol) y ácido acético (23 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y luego al filtrado se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml), se le agregó dicarbonato de di-ter-butilo (7.52 g, 34.5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (141 mg, 1.16 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)], para dar 2.77 g (41%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 3.91 (3H, s), 6.61 (1H, br s), 7.66-7.68 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 286 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Paso 2

(3-Cloro-5-formilfenil)carbamato de ter-butilo

A una solución en tetrahidrofurano (100 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (2.67 g, 9.36 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó borohidruro de litio (294 mg, 1.40 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y luego se agitó a 50°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se le agregó sulfóxido de dimetilo (2.00 ml, 28.1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (4.81 ml, 28.1 mmol) y complejo de trióxido de azufre-piridina (4.38 g, 28.1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)], para dar 2.21 g (92%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 6.65 (1H, br s), 7.50-7.54

299

(1H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 9.92 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 256 (M + H)⁺.

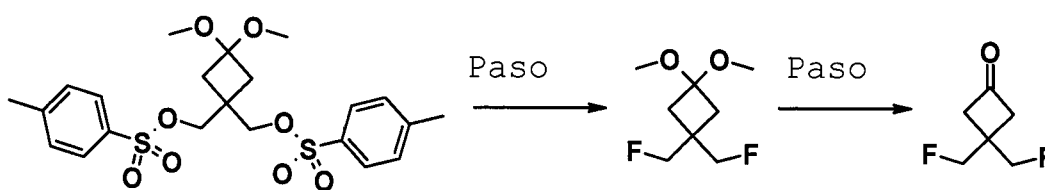
Paso 3

{3-Cloro-5-[(3E/Z)-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]fenil}carbamato de ter-butilo

La 6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1.31 g, 7.85 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 anterior (2.01 g, 7.85 mmol) se disolvieron en metanol (40 ml) a temperatura ambiente y se les agregó N,N-diisopropiletilamina (0.21 ml, 1.25 mmol). Después de calentar a reflujo por 24 horas, a la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)], para dar 2.53 g (82%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

MS (FAB) m/z: 405 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 21



Paso 1

1,1-bis(Fluorometil)-3,3-dimetoxiciclobutano

A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de (3,3-dimetoxiciclobutan-

1,1-diil)bis(metilen)bis(4-metilbencenosulfonato) (9.0 g, 18.6 mmol) se le agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (1.0 mol/l, 74.3 ml, 74.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 20 horas. Después de enfriarse, se le agregó más solución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (1.0 mol/l, 37.1 ml, 37.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 12 horas. Después de enfriarse, se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio a 0°C, seguido por extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida (80 mm Hg, 17°C) y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:éter = 9:1 → 1:1 (v/v)], para dar 3.90 g (95%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

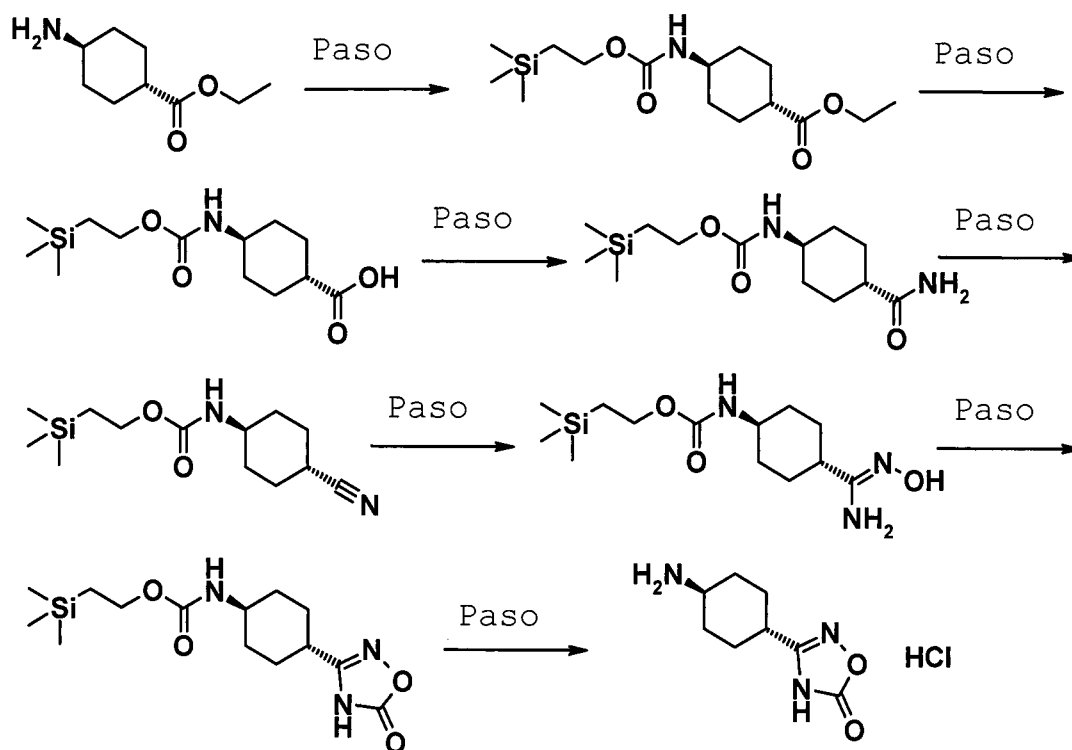
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.05 (4H, m), 3.15 (6H, s), 4.39-4.51 (4H, m).

Paso 2

3,3-bis(Fluorometil)ciclobutanona

A una solución en tetrahidrofurano (42 ml) del compuesto (2.8 g, 12.3 mmol) obtenido en el paso 1 anterior a 0°C, se le agregó ácido clorhídrico 1N (61.7 ml, 61.7 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico a 0°C y se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio para extracción. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida (110 mm Hg, 17°C) para dar 3.63 g (100%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.99-3.04 (4H, m), 4.53-4.66 (4H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 22**Paso 1**

trans-4-([2-(Trimetilsilil)etoxi]carbonil)amino)-ciclohexanocarboxilato de etilo

El trans-4-aminociclohexanocarboxilato de etilo (*J. Med. Chem.*, 1971, 14, 600-614) (29.5 g, 143 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (290 ml) y, bajo enfriamiento con hielo, se le agregó agua (290 ml), trietilamina (30.0 ml, 215 mmol) y 1-[2-(trimetilsilil)etoxycarboniloxi]pirrolidin-2,5-diona (40.8 g, 157 mmol); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y luego el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se concentró bajo presión reducida para dar 44.3 g (98%) del compuesto del título como cristales de tipo aguja incoloros.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.92-1.01 (2H, m), 1.08-1.18 (2H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.48-1.59 (2H, m), 1.97-2.11 (4H, m), 2.21 (1H, tt, $J = 12.3, 3.7$ Hz), 3.38-3.54 (1H, m), 4.07-4.19 (4H, m), 4.38-4.49 (1H, m).

Paso 2

Acido trans-4-([2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil)amino)-ciclohexanocarboxílico

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (44.3 g, 140 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml) y agua (100 ml) y se le agregó hidróxido de litio monohidrato (11.8 g, 281 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó durante 2 días. Se le agregó más hidróxido de litio monohidrato (2.95 g, 70.2 mmol), la mezcla resultante se agitó 27 horas más, y luego la mezcla de reacción se concentró; al residuo se le agregó una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se concentró bajo presión reducida, para dar 40.0 g (99%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.92-1.02 (2H, m), 1.10-1.20 (2H, m), 1.47-1.63 (2H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 4.41-4.50 (1H, m).

Paso 3

(trans-4-Carbamoilciclohexil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (3.23 g, 11.2 mmol) y cloruro de amonio (1.20 g, 22.5 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 16, para dar 3.16 g (98%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.92-1.01 (2H, m), 1.09-1.20 (2H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.40-3.54

303

(2H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 5.17-5.27 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m).

Paso 4

(trans-4-Cianociclohexil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

A una solución en diclorometano (60 ml) del compuesto obtenido en el paso 3 anterior (3.16 g, 11.0 mmol) y trietilamina (3.10 ml, 22.1 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó ácido trifluoroacético anhidro (2.30 ml, 16.6 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 75 minutos, a la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extracción con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 19:1 → 3:2 (v/v)], para dar 3.06 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (9H, s), 0.92-1.01 (2H, m), 1.14-1.24 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 2.05-2.15 (4H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 3.43-3.59 (1H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.39-4.52 (1H, m).

Paso 5

{trans-4-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]ciclohexil}carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

A una solución en etanol (40 ml) del compuesto obtenido en el paso 4 anterior (1.03 g, 3.71 mmol), a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa de hidroxilamina (50% p/p, 0.68 ml, 11.1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 21 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Paso 6

[trans-4-(5-Oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclohexil]-carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto obtenido en el paso 5 anterior (1.12 g, 3.71 mmol) bajo enfriamiento con hielo, se le agregó carbonildiimidazol (1.24 g, 7.43 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano:metanol [10:1 (v/v)] y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y solución saturada de bicarbonato de sodio, en este orden, y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 13:7 → diclorometano:metanol = 49:1 → 19:1 (v/v)], para dar 757 mg (62%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

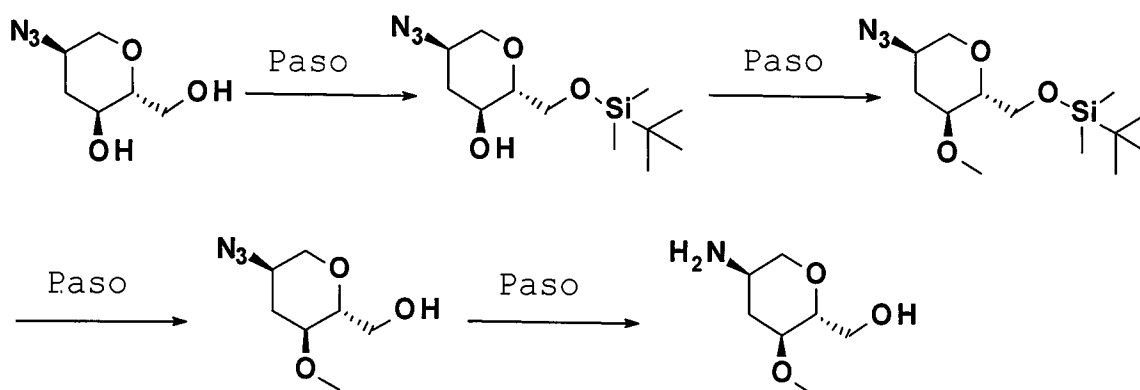
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (9H, s), 0.94-1.02 (2H, m), 1.22-1.33 (2H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 4.61 (1H, d, J = 8.0 Hz).

Paso 7

Clorhidrato de 3-(trans-4-aminociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Al compuesto obtenido en el paso 6 anterior (349 mg, 1.06 mmol) a temperatura ambiente se le agregó una solución de ácido clorhídrico 4N /1,4-dioxano (3.5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 234 mg (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 1.45-1.67 (4H, m), 2.11-2.19 (4H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.10-3.19 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 23**Paso 1****1,5-Anhidro-2-azido-6-O-[ter-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-D-ribo-hexitol**

A una solución en diclorometano (10 ml) de 1,5-anhidro-2-azido-2,3-didesoxi-D-ribo-hexitol (440 mg, 2.54 mmol) y trietilamina (0.46 ml, 3.30 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó una solución en diclorometano (4 ml) de ter-butildimetilclorosilano (381 mg, 2.54 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 50 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 10:1 → 4:1 (v/v)], para dar 650 mg (89%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.07-0.10 (6H, m), 0.88 (9H, s), 1.41-1.53 (1H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 3.06-3.18 (2H, m), 3.41-3.57 (2H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 3.88-3.96 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 310 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Paso 2**1,5-Anhidro-2-azido-6-O-[ter-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-4-O-metil-**

D-ribo-hexitol

A una solución en tetrahidrofurano (11 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (650 mg, 2.26 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó hidruro de sodio (aceite al 60%, 136 mg, 3.39 mmol); la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y luego se le agregó yoduro de metilo (0.42 ml, 6.78 mmol). Después de agitación a la misma temperatura durante 1 hora, se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio, la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

Paso 31,5-Anhidro-2-azido-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-ribo-hexitol

A una solución en tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 anterior (2.26 mmol) se le agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (1.0 mol/l, 3.6 ml, 3.60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. El disolvente orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1 (v/v)], para dar 329 mg (78%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.44 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 3.13-3.29 (3H, m), 3.39 (3H, s), 3.42-3.53 (1H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.81-3.89 (1H, m), 3.97-4.04 (1H, m).

Paso 42-Amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-ribo-hexitol

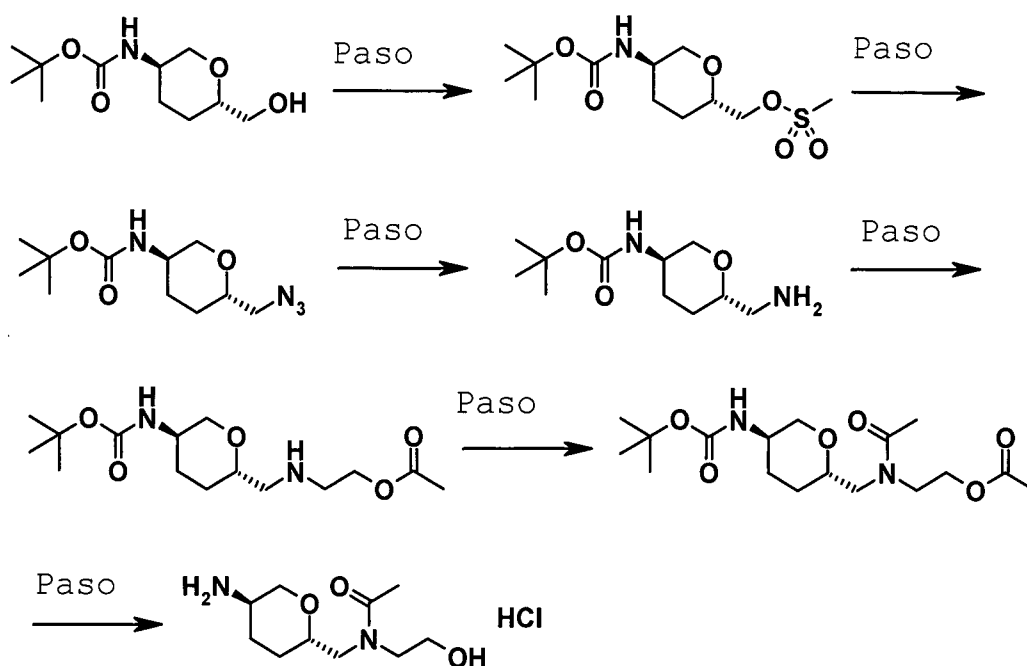
El compuesto obtenido en el paso 3 anterior (329 mg, 1.76 mmol) se

usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 4 del ejemplo de referencia 14, para dar 283 mg (100%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.04-1.15 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 2.94-3.08 (2H, m), 3.11-3.21 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.58 (1H, dd, $J = 11.69, 5.73$ Hz), 3.74-3.81 (1H, m), 3.84-3.92 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 162 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 24



Paso 1

1,5-Anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-6-O-(metilsulfonil)-D-eritro-hexitol

Se usó el mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 2 (2.38 g, 10.30 mmol) y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 14, para dar 1.34 g (42%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.36 (1H, m), 1.44-1.54 (9H, m),

1.72 (1H, dq, J = 13.0, 3.1 Hz), 2.12-2.17 (1H, m), 3.02 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.05 (3H, s), 3.53-3.64 (2H, m), 4.13-4.10 (1H, m), 4.28-4.15 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 310 (M + H)⁺.

Paso 2

1,5-Anhidro-6-azido-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,6-tetradeso-
D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 14, para dar el compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.23-1.34 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.46-1.53 (1H, m), 1.66-1.71 (1H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 3.02 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 12.6, 3.9 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 12.8, 6.9 Hz), 3.39-3.45 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 4.12 (1H, dq, J = 10.9, 2.3 Hz), 4.24 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 279 (M + Na)⁺.

Paso 3

6-Amino-1,5-anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,6-tetradeso-
D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 4 del ejemplo de referencia 14, para dar el compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.13-1.32 (2H, m), 1.35 (9H, s), 1.60-1.65 (1H, m), 1.78-1.84 (1H, m), 2.50 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.91 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.01-3.08 (1H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.74-3.78 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Paso 4

6-[(2-Acetoxietil)amino]-1,5-anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-
2,3,4,6-tetradeso-D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 3 anterior (500 mg, 2.17 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), se le agregó acetato de 2-oxoetilo (243 mg, 2.39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (920 mg, 4.34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y la mezcla resultante se agitó 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 → 20:1 (v/v)], para dar 544 mg (64%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.33 (1H, m), 1.39-1.49 (10H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 2.06-2.15 (4H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.99 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.34-3.40 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.05-4.19 (3H, m), 4.24 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 317 ($M + H$) $^+$.

Paso 5

6-[(2-Acetoxietil)(acetil)amino]-1,5-anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)-amino]-2,3,4,6-tetradeso-D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 4 anterior (264 mg, 0.83 mmol) se disolvió en diclorometano (8 ml), se le agregó anhídrido acético (0.50 ml, 5.30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se le agregó piridina (0.10 ml, 1.24 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora más. A la mezcla de reacción se le agregó salmuera saturada (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de

sodio y salmuera, en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 (v/v)], para dar 244 mg (82%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15-1.40 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.71-1.76 (1H, m), 2.05 y 2.06 (total 3H, cada s), 2.11 y 2.15 (total 3H, cada s), 2.82-3.02 (2H, m), 3.24-3.78 (5H, m), 4.01-4.30 (4H, m).

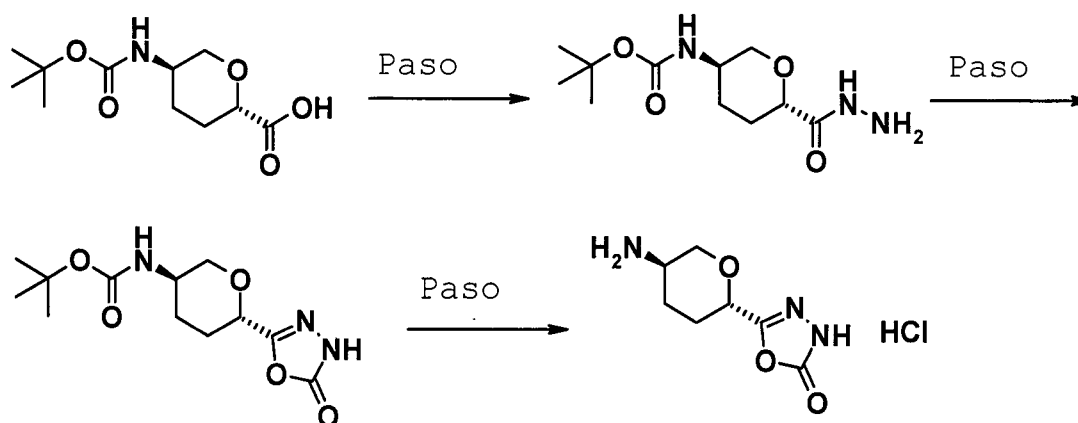
MS (ESI) m/z : 359 ($M + H$) $^+$.

Paso 6

Clorhidrato de 6-[(2-acetoxietil)(acetil)amino]-2-amino-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetradeso-D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 5 anterior (240 mg, 0.67 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 25



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Hidrazinocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

Se usó el mismo material inicial que en el paso 1 del ejemplo de

referencia 18 (1.52 g, 6.20 mmol), y se trató del mismo modo que en el paso 4 del ejemplo de referencia 18 para dar 1.33 g (83%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.60 (11H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 3.03 (1H, t, $J = 10.9$ Hz), 3.55-3.68 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz), 4.12-4.19 (1H, m), 4.27-4.38 (1H, m), 7.63 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 260 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

[(3R,6S)-6-(5-Oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.33 g, 5.13 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 19, para dar 1.10 g (75%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 1.38-1.58 (10H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 3.20 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.48-3.59 (1H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J = 10.6, 2.6$ Hz), 6.59-6.71 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 286 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

Clorhidrato de 5-[(2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

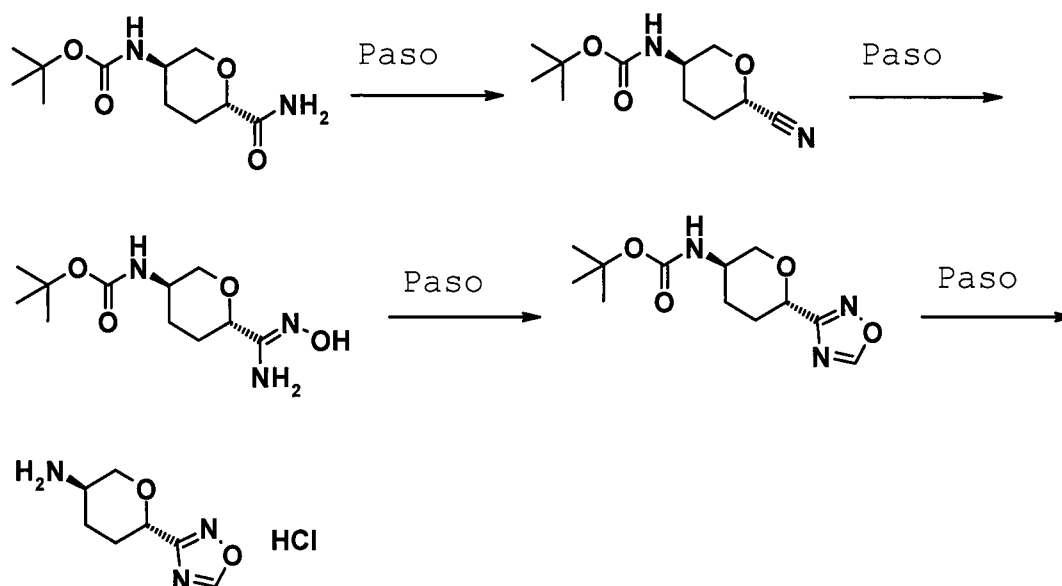
El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (1.10 g, 3.86 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 688 mg (81%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.70-1.82 (1H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.54 (1H, dd, $J = 11.5,$

9.16 Hz), 4.07-4.15 (1H, m), 4.49 (1H, dd, J = 9.6, 3.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 186 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 26



Paso 1

[(3R,6S)-6-Cianotetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El [(3R,6S)-6-carbamoyltetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo (WO 2006/125974) (1.54 g, 6.30 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 4 del ejemplo de referencia 22, para dar 1.39 g (97%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.74-1.90 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 3.52-3.67 (1H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J = 12.0, 2.9 Hz), 4.56-4.67 (1H, m), 4.85-4.98 (1H, m).

Paso 2

{(3R,6S)-6-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de ter-butilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.39 g, 6.14 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 5 del ejemplo de referencia 22, para dar 1.59 g (100%) del compuesto del título como un sólido

incoloro.

Paso 3

[(3R,6S)-6-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)tetrahydro-2H-piran-3-il]-carbamato de ter-butilo

A una solución en N,N-dimetilacetamida (20 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 anterior (1.59 g, 6.14 mmol), a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó ortoformiato de trimetilo (6.0 ml) y luego un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0.08 ml, 0.61 mmol). Después de agitación a 50°C durante 21 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se le agregó trietilamina (0.86 ml, 6.14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 80 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano:metanol [10:1 (v/v)] y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio; luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 7:3 (v/v)], para dar 1.46 g (89%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.63 (10H, m), 1.95-2.29 (3H, m), 3.20-3.36 (1H, m), 3.68-3.86 (1H, m), 4.17-4.29 (1H, m), 4.43-4.58 (1H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 8.74 (1H, s).

Paso 4

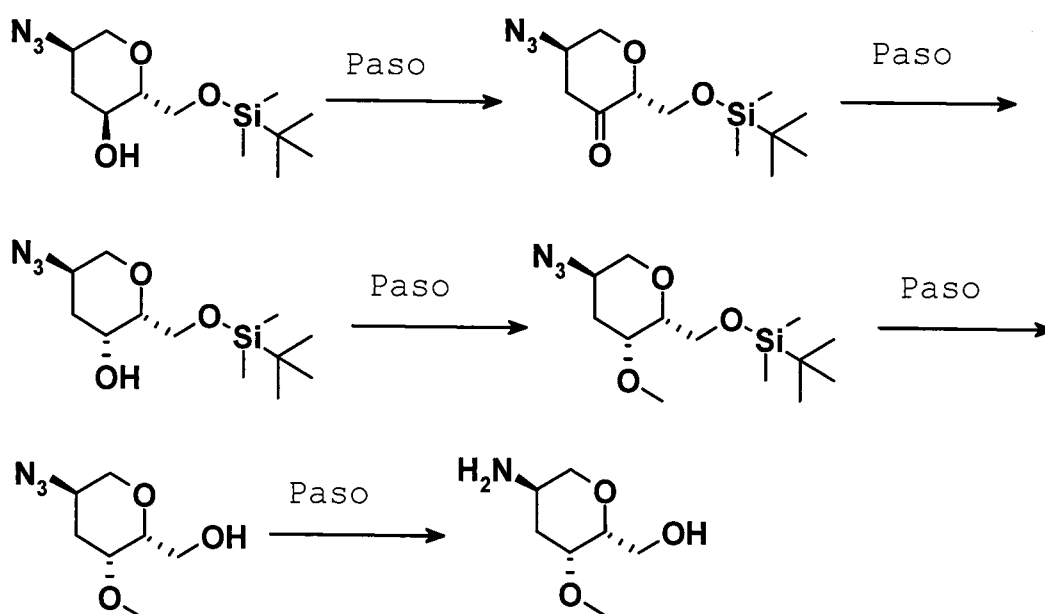
Clorhidrato de (3R,6S)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)tetrahydro-2H-piran-3-amina

El compuesto obtenido en el paso 3 anterior (1.46 g, 5.43 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 988 mg (88%) del compuesto del título como un sólido

incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.75-1.88 (1H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 3.32-3.41 (1H, m), 3.58 (1H, dd, $J = 11.5, 9.6$ Hz), 4.14-4.21 (1H, m), 4.76-4.81 (1H, m), 9.28 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 27



Paso 1

2,6-Anhidro-5-azido-1-O-[ter-butil(dimetil)silil]-4,5-didesoxi-L-eritro-hex-3-ulosa

A una solución en diclorometano (10 ml) de 1,5-anhidro-2-azido-6-O-[ter-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-D-ribo-hexitol (450 mg, 1.25 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó un reactivo de Dess-Martin (876 mg, 2.00 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 75 minutos. Se le agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio bajo enfriamiento con hielo, luego la mezcla resultante se sometió a extracción con éter y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el

disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 50:1 → 20:1 (v/v)], para dar 272 mg (76%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.02 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.85 (9H, s), 2.55 (1H, dd, $J = 16.1, 6.4$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 16.1, 5.7$ Hz), 3.58-3.67 (1H, m), 3.87-4.00 (3H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 4.31-4.39 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 308 ($M + \text{Na}$) $^+$.

Paso 2

1,5-Anhidro-2-azido-6-O-[ter-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-D-xilo-hexitol

A una solución en tetrahidrofurano (2.5 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (169 mg, 0.59 mmol) a -78°C , se le agregó una solución de tri-sec-butilborohidruro de litio/tetrahidrofurano (1.0 mol/l, 0.83 ml, 0.83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 45 minutos. Se le agregó ácido clorhídrico 1N, la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 20:1 → 12:1 (v/v)], para dar 101 mg (59%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.49-1.58 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 3.14-3.27 (2H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.85-3.96 (3H, m), 4.03-4.15 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 288 ($M + \text{H}$) $^+$.

Paso 3

1,5-Anhidro-2-azido-6-O-[ter-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-xilo-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (160 mg, 0.56 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 23, para dar el compuesto del título.

Paso 4

1,5-Anhidro-2-azido-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-xilo-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 3 anterior (0.56 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 23, para dar 62 mg (60%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.52 (1H, m), 2.10 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 2.47-2.56 (1H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.41-3.46 (1H, m), 3.51-3.55 (1H, m), 3.64-3.91 (3H, m), 4.09-4.17 (1H, m).

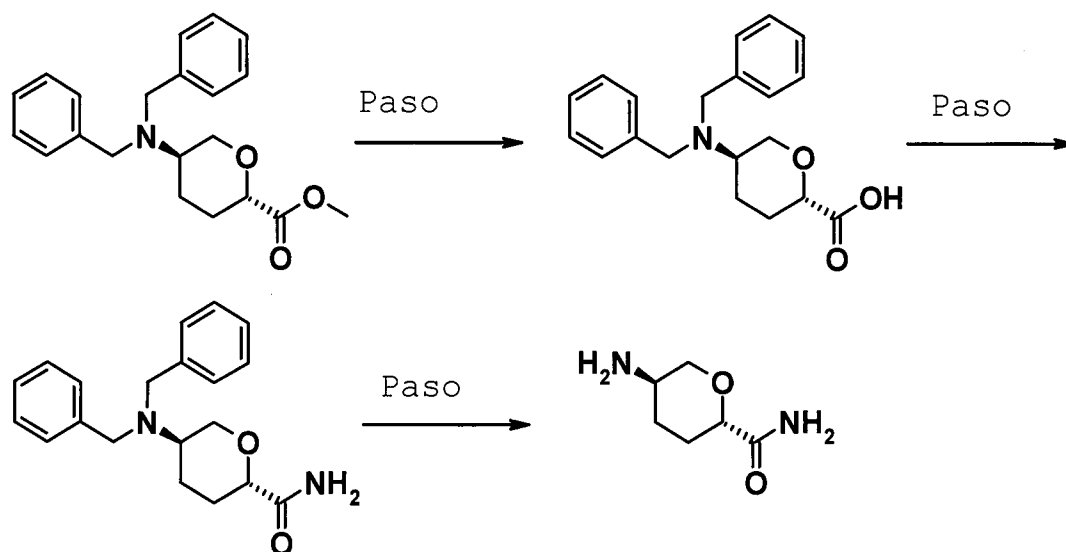
Paso 5

2-Amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-xilo-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 4 anterior (62 mg, 0.33 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 4 del ejemplo de referencia 14, para dar 53 mg (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.19-1.30 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.93-3.10 (2H, m), 3.28-3.32 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.45-3.51 (1H, m), 3.56-3.67 (2H, m), 3.87-3.96 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 162 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 28**Paso 1****Acido 2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-5-(dibencilamino)-L-eritro-hexónico**

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 5 (1.60 g, 4.70 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), se le agregó gradualmente una solución de hidróxido de sodio 1N (10 ml) bajo enfriamiento con hielo y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó Dowex 50W-X8 para ajustar su pH a 5-6, el material insoluble se separó por filtración y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 1.7 g (100%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.26 (1H, m), 1.36-1.48 (1H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.62 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.18 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.51-3.61 (4H, m), 3.90-3.99 (1H, m), 7.12-7.38 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 326 ($M + H$) $^+$.

Paso 2**(2S,5R)-5-(Dibencilamino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida**

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (870 mg, 2.67 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml) y se le agregó 1-hidroxibenzotriazol (361 mg, 2.67 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (614 mg, 3.20 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se le agregó cloruro de amonio (285 mg, 5.44 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.86 ml, 10.7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 495 mg (57%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.45 (1H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 2.76 (1H, tt, $J = 11.4, 4.0$ Hz), 3.44 (1H, t, $J = 10.9$ Hz), 3.67 (4H, q, $J = 14.2$ Hz), 3.71-3.73 (1H, m), 4.04 (1H, dq, $J = 11.0, 2.1$ Hz), 5.35 (1H, s), 6.40 (1H, s), 7.21-7.36 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 325 ($M + H$) $^+$.

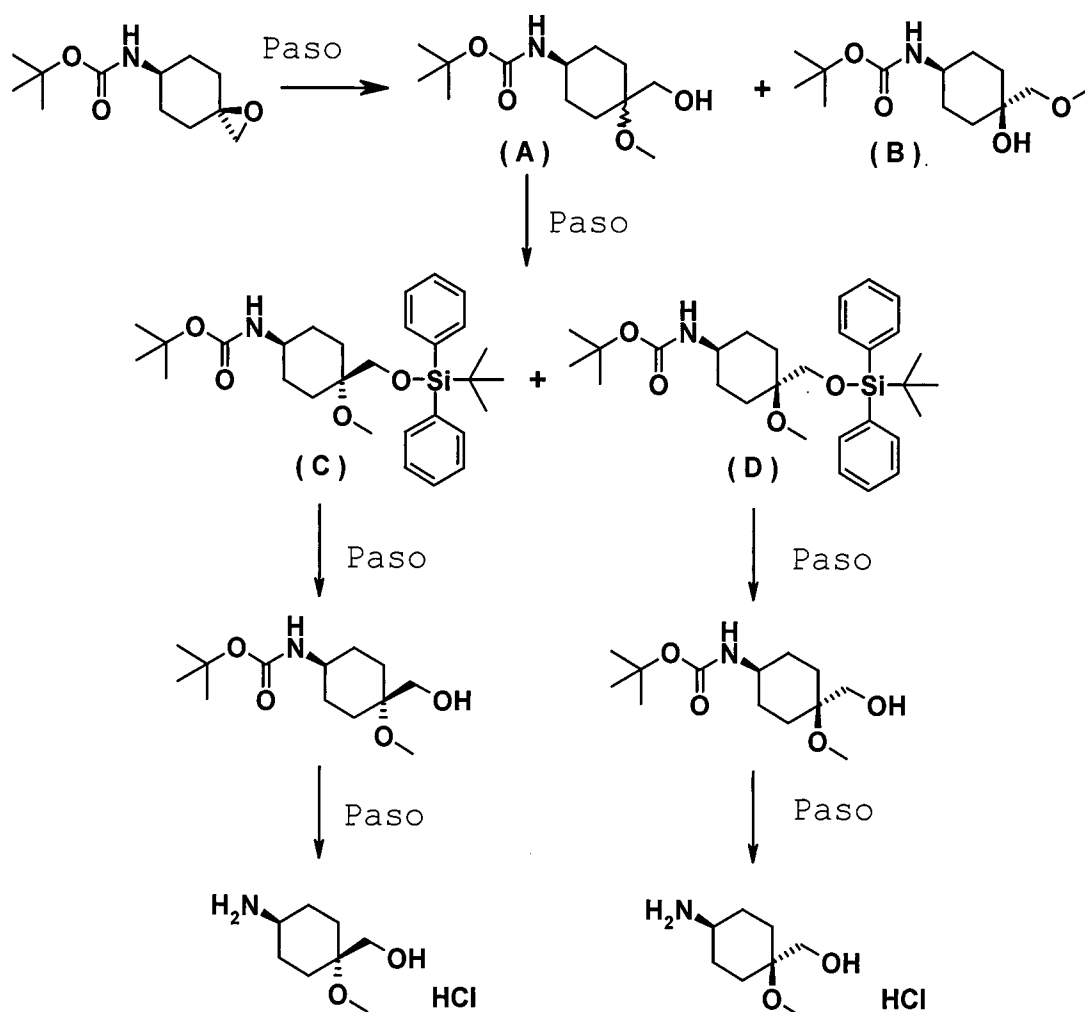
Paso 3

(2S,5R)-5-Aminotetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (490 mg, 1.51 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 5, para dar 215 mg (99%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.11-1.22 (1H, m), 1.25-1.35 (1H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 2.90 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.52 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.78-3.84 (1H, m), 6.99 (1H, br s), 7.09 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 145 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 29**Paso 1****[4-(Hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]carbamato de ter-butilo (A)**

A una solución en metanol (10 ml) del mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 17 (1.14 g, 5.02 mmol) se le agregó ácido sulfúrico concentrado (0.10 ml, 1.90 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se le agregó carbonato de potasio (1.34 g, 9.70 mmol), seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), para dar separadamente 422 mg (34%)

del compuesto del título y 239 mg (18%) del compuesto (B) como sólidos amorfos incoloros.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.38 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.63 (3H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.80-1.83 (1H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 3.19 (0.6H, s), 3.21 (2.4H, s), 3.45 (0.4H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.55-3.61 (2.6H, m), 4.41-4.52 (1H, m).

Paso 2

[trans-4-({[ter-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-metoxiciclohexil]-carbamato de ter-butilo (C) y [cis-4-({[ter-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-metoxiciclohexil]carbamato de ter-butilo (D)

A una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) del compuesto (A) obtenido en el paso 1 anterior (413 mg, 1.59 mmol) se le agregó ter-butildifenilclorosilano (667 mg, 2.4 mmol) e imidazol (441 mg, 6.5 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 90:10 (v/v)], para dar separadamente 513 mg del compuesto del título (C) (65%, compuesto muy polar) y 123 mg del compuesto del título (D) (16%, compuesto poco polar) como sólidos amorfos incoloros.

Compuesto (C):

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (9H, s), 1.25-1.33 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.52-1.59 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.61-3.67 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 7.37-7.47 (6H, m), 7.66-7.68 (4H, m).

Compuesto(D):

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.31-1.44 (13H, m), 1.77-1.85 (4H, m), 3.18 (3H, s), 3.39 (1H, m), 3.49 (2H, s), 4.42 (1H, d, $J = 6.9$ Hz),

321

7.36-7.45 (6H, m), 7.64-7.66 (4H, m).

Paso 3

[trans-4-(Hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]carbamato de ter-butilo

El compuesto (C) obtenido en el paso 2 anterior (511 mg, 1.03 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 17, para dar 243 mg (91%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.31-1.38 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.63 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.83 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 1.87-1.93 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.55-3.60 (3H, m), 4.47-4.51 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 260 ($M + H$) $^+$.

Paso 4

Clorhidrato de (trans-4-amino-1-metoxiciclohexil)metanol

El compuesto obtenido en el paso 3 anterior (46 mg, 0.175 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Paso 5

[cis-4-(Hidroximetil)-4-metoxiciclohexil]carbamato de ter-butilo

El compuesto (D) obtenido en el paso 2 anterior (127 mg, 0.254 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 17, para dar 59 mg (89%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (2H, td, $J = 13.6, 3.6$ Hz), 1.37 (2H, dq, $J = 3.4, 12.6$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.71 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.80-1.83 (2H, m), 1.88-1.93 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.41-3.45 (3H, m), 4.43-4.46 (1H, m).

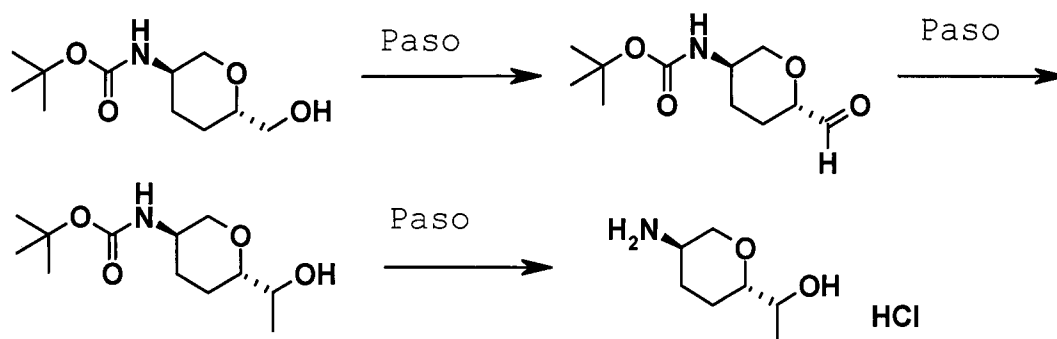
MS (FAB) m/z : 260 ($M + H$) $^+$.

Paso 6

Clorhidrato de (cis-4-amino-1-metoxiciclohexil)metanol

El compuesto obtenido en el paso 5 anterior (30 mg, 0.115 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 30



Paso 1

2,6-Anhidro-5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexosa

Diclorometano (5 ml) y sulfóxido de dimetilo (0.21 ml, 2.85 mmol) se mezclaron bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución en diclorometano (5 ml) de cloruro de oxalilo (0.21 ml, 2.50 mmol), gota a gota a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se le agregó gota a gota a la misma temperatura una solución en diclorometano (5 ml) del mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 2 (440 mg, 1.90 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Luego se le agregó a gotas una solución en diclorometano (4 ml) de N,N-diisopropiletilamina (1.65 ml, 9.50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó 1 hora más. El disolvente de la reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:2 (v/v)], para dar 347

mg (80%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36-1.44 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-1.63 (1H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 3.15 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.59-3.67 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz), 4.17 (1H, dq, $J = 11.0, 2.1$ Hz), 4.38 (1H, br s), 9.65 (1H, s).

Paso 2

1,5-Anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,7-tridesoxi-D-eritro-heptitol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (2.80 g) se disolvió en éter dietílico (30 ml), se le agregó a gotas una solución de bromuro de metilmagnesio/tetrahidrofurano (1.1 mol/l, 54.0 ml, 59.4 mmol) a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se le agregó gradualmente metanol (5 ml), seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio y salmuera, en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n -hexano:acetato de etilo = 2:1 $\rightarrow$ 1:1 (v/v)], para dar 1.07 g (73%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.23-1.32 (1H, m), 1.34-1.43 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.66-1.72 (1H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.64 (1H, br s), 2.99 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.56-3.64 (2H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.25 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 268 ($M + \text{Na}$) $^+$.

Paso 3

Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4,7-tetradesoxt-D-eritro-heptitol

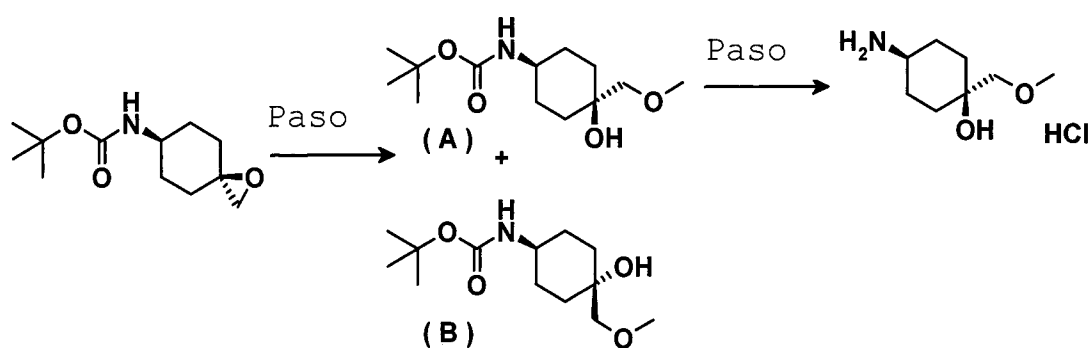
324

La mezcla obtenida en el paso 2 anterior (700 mg, 2.85 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 484 mg (93%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.06 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.35-1.46 (1H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.66-1.73 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.99-3.14 (2H, m), 3.31 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.55-3.63 (1H, m), 4.05-4.12 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 146 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 31



Paso 1

[cis-4-Hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]carbamato de ter-butilo (A) y [trans-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]carbamato de ter-butilo (B)

A una solución en metanol (7 ml) del mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 17 (0.75 g, 3.31 mmol) se le agregó una solución de metilato de sodio/metanol (28% p/p, 2.0 ml, 10.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)], para dar 619 mg del compuesto del título (A)

(72%, compuesto poco polar) como un sólido amorfo incoloro. También se obtuvieron 61 mg del compuesto del título (B) (7%, compuesto muy polar) como un sólido amorfo incoloro.

Compuesto (A):

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (2H, td, $J = 13.3, 4.0$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.47-1.57 (2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 2.06 (1H, s), 3.20 (2H, s), 3.38-3.43 (4H, m), 4.45-4.43 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 260 ($M + H$) $^+$.

Compuesto(B):

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.51-1.56 (2H, m), 1.64-1.69 (2H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.33 (1H, s), 3.31(2H, s), 3.40 (3H, s), 3.61-3.64 (1H, m), 4.49-4.53 (1H, m).

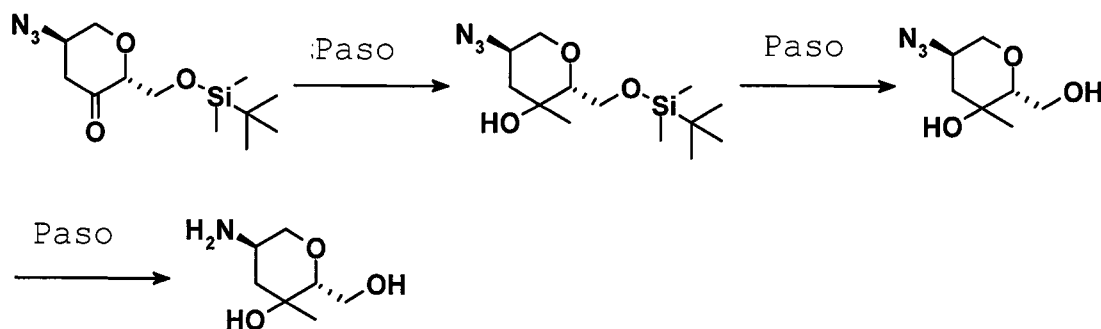
MS (FAB) m/z : 260 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

Clorhidrato de cis-4-amino-1-(metoximetil)ciclohexanol

El compuesto (A) obtenido en el paso 1 anterior (80 mg, 0.31 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 32



Paso 1

1,5-Anhidro-2-azido-6-O-[ter-butil(dimetil)silil]-2,3-didesoxi-4-C-metil-

D-eritro-hexitol

A una solución en tetrahidrofurano (1.4 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 27 (80 mg, 0.28 mmol), a -40°C , se le agregó bromuro de metil-magnesio (1.06 mol/l, 0.47 ml, 0.50 mmol) y la mezcla resultante se calentó gradualmente a -10°C . Se le agregó ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 50:1 $\rightarrow$ 20:1 (v/v)], para dar 58 mg de una mezcla de los diasterómeros del título (69%) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z: 324 (M + Na)⁺.

Paso 21,5-Anhidro-2-azido-2,3-didesoxi-4-C-metil-D-eritro-hexitol

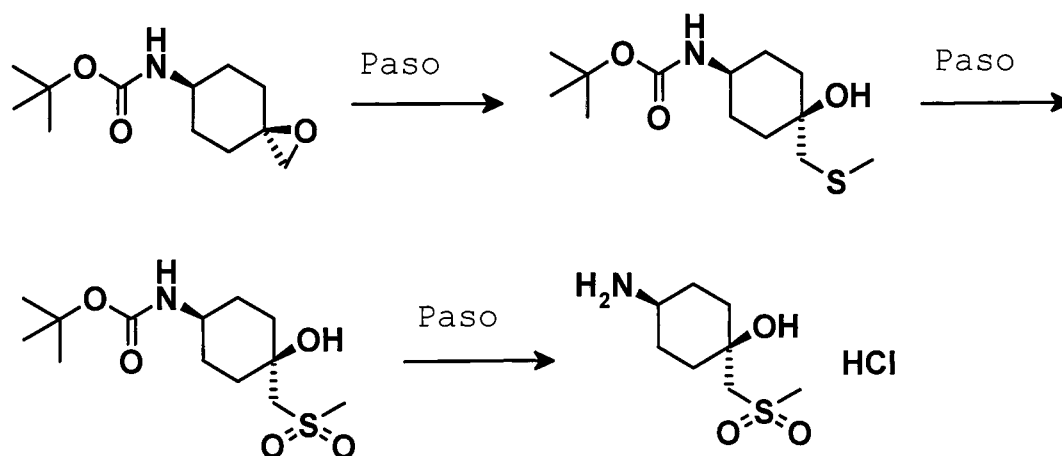
La mezcla obtenida en el paso 1 anterior (58 mg, 0.19 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 23, para dar 25 mg (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Paso 32-Amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-C-metil-D-eritro-hexitol

La mezcla obtenida en el paso 2 anterior (25 mg, 0.13 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 4 del ejemplo de referencia 14, para dar 21 mg (100%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z: 162 (M + H)⁺.

32x

EJEMPLO DE REFERENCIA 33**Paso 1****{cis-4-Hidroxi-4-[(metiltio)metil]ciclohexil}carbamato de ter-butilo**

Una solución en metanol (5 ml) del mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 17 (1.00 g, 4.41 mmol) y metanotiolato de sodio (465 mg, 6.64 mmol) se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo:benceno = 3:7 (v/v)], para dar 766 mg (63%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.44 (11H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.74 (2H, dq, $J = 14.2, 3.1$ Hz), 1.80-1.83 (2H, m), 2.15 (1H, s), 2.17 (3H, s), 2.61 (2H, s), 3.37-3.44 (1H, m), 4.43-4.45 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 276 ($M + H$) $^+$.

Paso 2**{cis-4-Hidroxi-4-[(metilsulfonil)metil]ciclohexil}carbamato de ter-butilo**

A una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (276 mg, 1.00 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó

ácido m-cloroperbenzoico (25% hidratado, 538 mg, 2.34 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 7:3 (v/v)], para dar 292 mg (95%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.51-1.62 (4H, m), 1.80-1.86 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.19-3.21 (3H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 4.40-4.46 (1H, m).

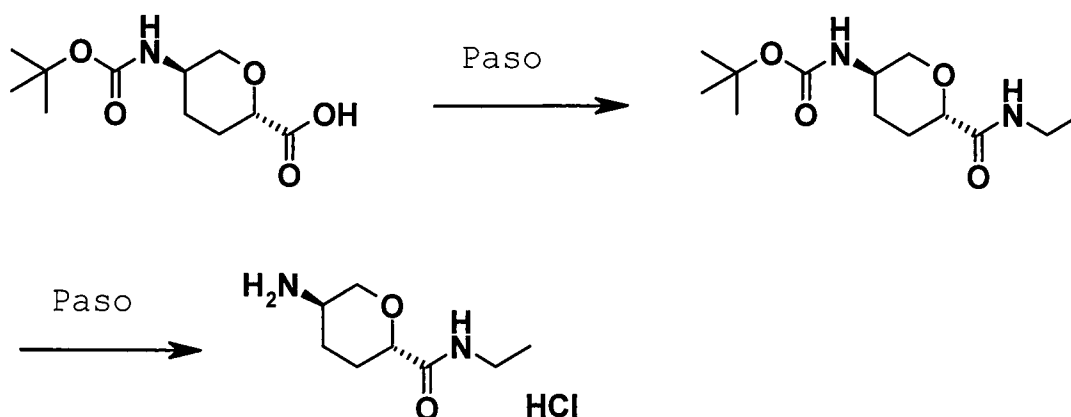
MS (FAB) m/z : 308 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

Clorhidrato de cis-4-amino-1-[(metilsulfonil)metil]ciclohexanol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (62 mg, 0.20 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 34



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Etilcarbamoi)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-

butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (500 mg, 2.04 mmol) y clorhidrato de etilamina (250 mg, 3.06 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 123 mg (22%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.32-1.54 (11H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 3.04 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 3.25-3.36 (2H, m), 3.60 (1H, br s), 3.70 (1H, dd, $J = 11.6, 2.6$ Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 4.30 (1H, s), 6.50 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 295 ($M + \text{Na}$) $^+$.

Paso 2

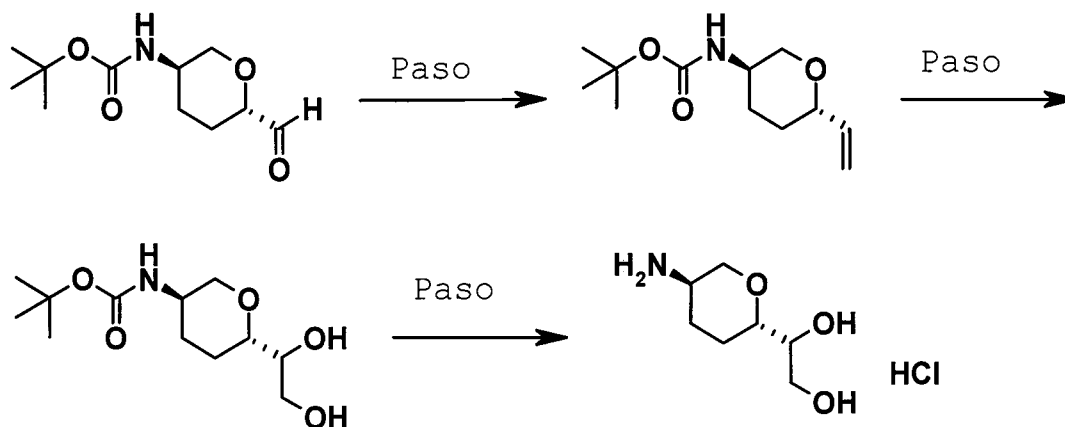
Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-etiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (120 mg, 0.44 mmol) se usó y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 87 mg (95%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.37-1.47 (1H, m), 1.56 (1H, ddd, $J = 23.8, 12.2, 3.7$ Hz), 1.96-2.08 (2H, m), 3.04-3.13 (3H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 4.02-4.07 (1H, m), 7.69 (1H, t, $J = 5.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 173 ($M + \text{H}$) $^+$.

329

EJEMPLO DE REFERENCIA 35**Paso 1****[(3R,6S)-6-Viniltetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo**

A una suspensión en tetrahidrofurano (100 ml) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3.90 g, 10.9 mmol), a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó a gotas una solución de n-butil-litio/n-hexano (1.65 mol/l, 6.60 ml, 10.9 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y luego se agitó a 0°C durante 45 minutos. Después de enfriar de nuevo a -78°C , se le agregó a gotas una solución en tetrahidrofurano (6 ml) /triamida de ácido hexametilfosfórico (3 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 30 (1.00 g, 4.36 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó agua (100 ml), seguido por extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)], para dar 553 mg (56%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (1H, ddd, $J = 24.0, 12.4, 3.9$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.47-1.56 (1H, m), 1.78 (1H, dq, $J = 13.6, 3.3$ Hz), 2.06-2.14 (1H, m), 3.06 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.61 (1H, br s), 3.71-3.77 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m),

4.28 (1H, br s), 5.12 (1H, dt, $J = 10.7, 1.3$ Hz), 5.24 (1H, dt, $J = 17.4, 1.6$ Hz), 5.85 (1H, dq, $J = 17.4, 5.3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 228 ($M + H$)⁺.

Paso 2

1,5-Anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-heptitol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (230 mg, 1.01 mmol) se disolvió en una mezcla de ter-butanol (5 ml), acetato de etilo (1.5 ml) y agua (6 ml), se le agregó metanosulfonamida (115 mg, 1.2 mmol) y AD-mix- α (1.7 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se le agregó gradualmente bisulfito de sodio (2 g) y la mezcla resultante se agitó 15 minutos más. Después de extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 9:1 (v/v)], para dar 206 mg (79%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.23-1.36 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.51-1.82 (3H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.61 y 2.78 (total 1H, cada d, $J = 5.0$ y 3.7 Hz), 3.01 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.30-3.35 (1H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.27 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 284 ($M + Na$)⁺.

Paso 3

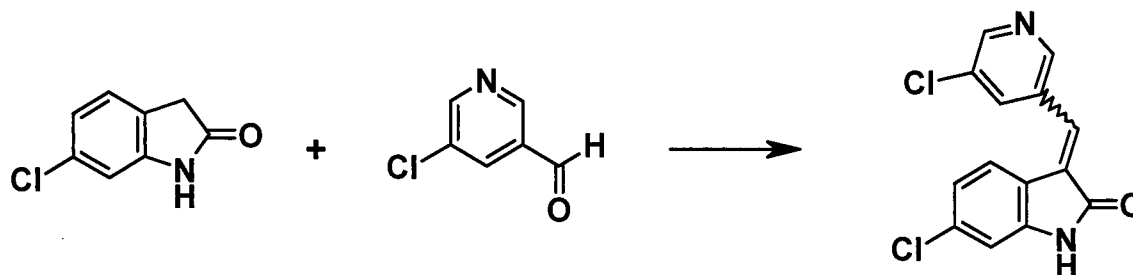
Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-D-eritro-heptitol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (200 mg, 0.77 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 166 mg (100%) del compuesto del título como un sólido

amorfo incoloro.

MS (ESI) m/z : 162 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 36

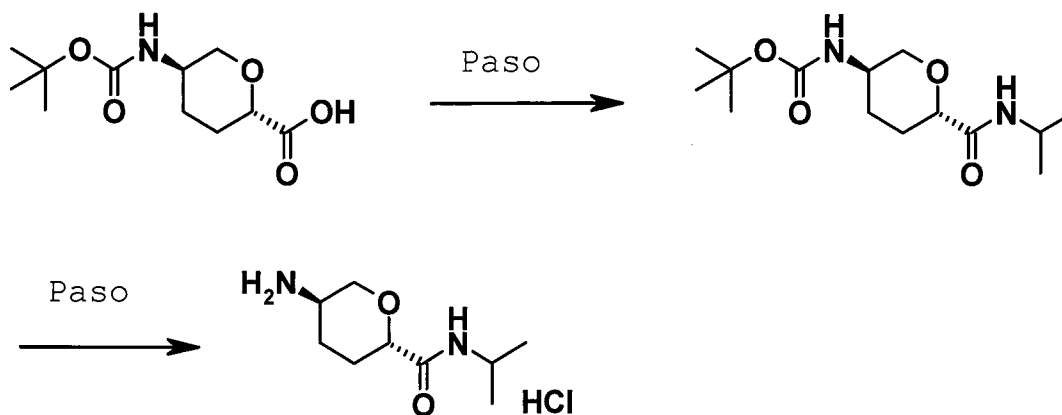


6-Cloro-3-[(5-cloropiridin-3-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El 5-cloronicotinaldehído (2.04 g, 14.4 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4, para dar 3.48 g (87%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (APCI) m/z : 291 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 37



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Isopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (400

mg, 1.63 mmol) e isopropilamina (0.21 ml, 2.45 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 363 mg (78%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.33 (1H, ddd, $J = 24.7, 12.4, 3.9$ Hz), 1.43-1.54 (10H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 3.03 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.60 (1H, br s), 3.67 (1H, dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz), 4.01-4.11 (1H, m), 4.12-4.17 (1H, m), 4.29 (1H, br s), 6.34 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 309 ($M + \text{Na}$) $^+$.

Paso 2

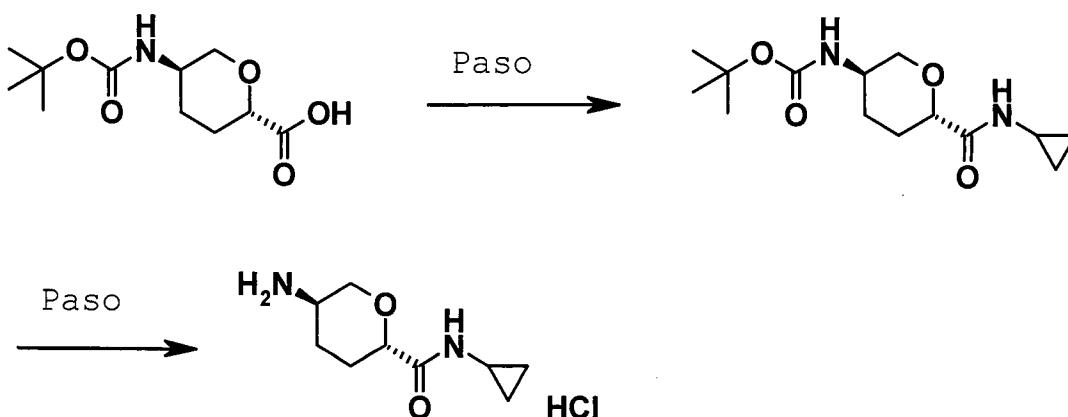
Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-isopropiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (350 mg, 1.22 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 198 mg (73%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.42 (1H, ddd, $J = 24.4, 13.0, 3.6$ Hz), 1.58 (1H, ddd, $J = 24.4, 12.3, 3.8$ Hz), 1.93-1.99 (1H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.31-3.33 (1H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 3.82-3.90 (1H, m), 4.07-4.12 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 187 ($M + \text{H}$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 38



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Ciclopropilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.63 mmol) y ciclopropilamina (0.21 ml, 2.45 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 231 mg (50%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.49-0.54 (2H, m), 0.74-0.80 (2H, m), 1.27-1.38 (1H, m), 1.42-1.53 (10H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 3.01 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.57 (1H, br s), 3.68 (1H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz), 4.09-4.14 (1H, m), 4.29 (1H, br s), 6.54 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 307 ($M + \text{Na}$) $^+$.

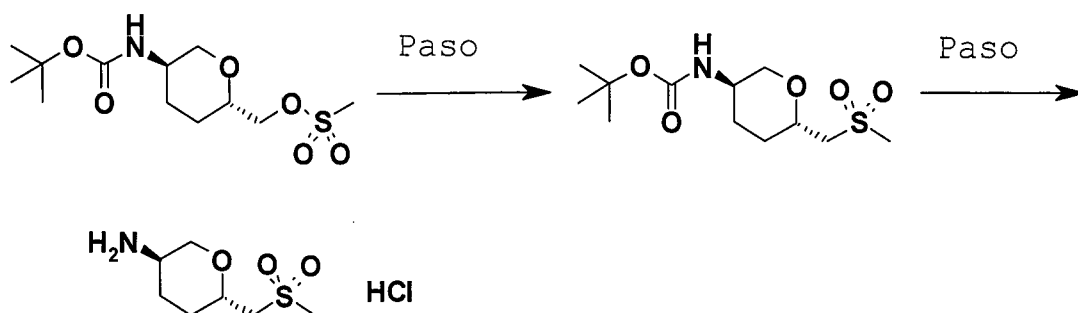
Paso 2

Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-ciclopropiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (220 mg, 0.77 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 128 mg (75%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.43-0.47 (2H, m), 0.56-0.60 (2H, m), 1.39-1.50 (1H, m), 1.57 (1H, ddd, $J = 23.6, 12.1, 3.4$ Hz), 1.92-1.99 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.28-3.32 (1H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz), 4.05 (1H, dq, $J = 11.0, 2.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 185 ($M + \text{H}$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 39**Paso 1**

{(3R,6S)-6-[(Metilsulfonil)metil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de ter-butilo

Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 24 (621 mg, 2.01 mmol) y metanotiolato de sodio (297 mg, 4.24 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, ácido clorhídrico 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (20 ml), se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (25% hidratado, 1.9 g, 8.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 1:1 (v/v)], y subsiguientemente se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH [acetato de etilo:n-hexano = 1:1 (v/v)], para dar 505 mg (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.56 (11H, m), 1.76 (1H, dq, $J = 13.4, 3.1$ Hz), 2.10-2.16 (1H, m), 2.92-2.99 (4H, m), 3.05 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 15.1, 9.6$ Hz), 3.57-3.64 (1H, m), 3.83-3.89 (1H, m), 4.07-4.12 (1H, m), 4.23-4.29 (1H, m).

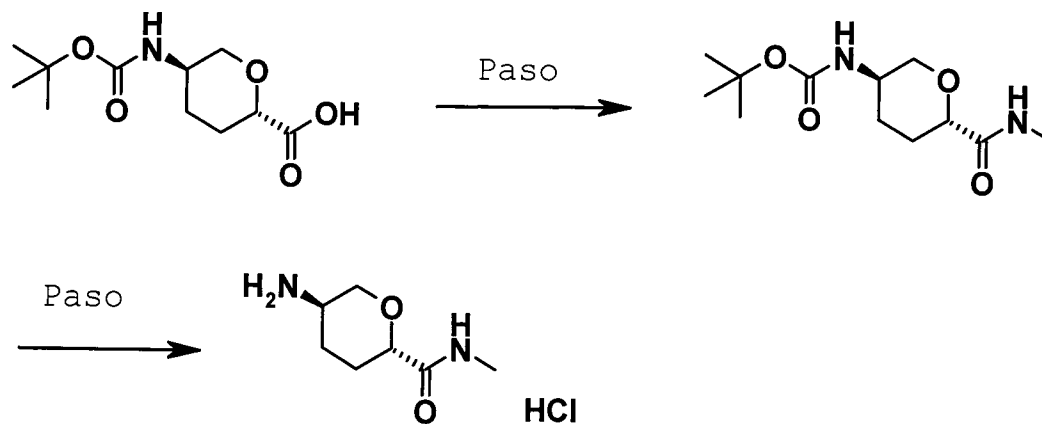
MS (FAB) m/z : 294 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

Clorhidrato de (3R,6S)-6-[(metilsulfonil)metil]tetrahidro-2H-piran-3-amina

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (61 mg, 0.21 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 40



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Metilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terbutilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.63 mmol) y solución acuosa de metilamina (40% p/p, 0.27 ml, 3.26 mmol), se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28 para dar 191 mg (45%) del compuesto del título

como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32-1.55 (11H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.82 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.04 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.57-3.64 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz), 4.13-4.19 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 6.53 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 259 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

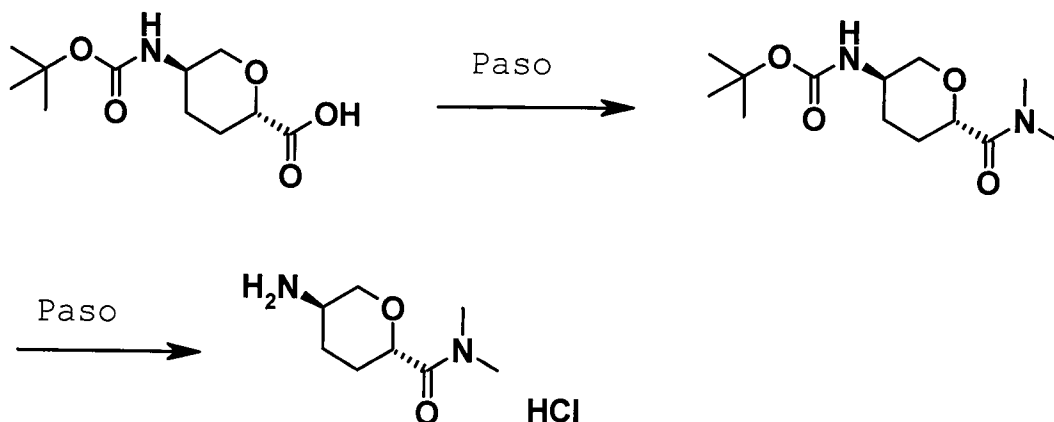
Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (190 mg, 0.74 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 124 mg (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36-1.47 (1H, m), 1.58 (1H, ddd, $J = 24.0, 12.1, 3.7$ Hz), 1.96-2.02 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.57 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.04-3.12 (1H, m), 3.35 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz), 4.05-4.09 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 159 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 41



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Dimetilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.63 mmol) y solución acuosa de dimetilamina (50% p/p, 0.29 ml, 3.26 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 328 mg (74%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.42 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.83-2.00 (2H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.08-3.15 (1H, m), 3.66 (1H, br s), 4.04 (1H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz), 4.40 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 273 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (320 mg, 1.17 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 289 mg (78%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

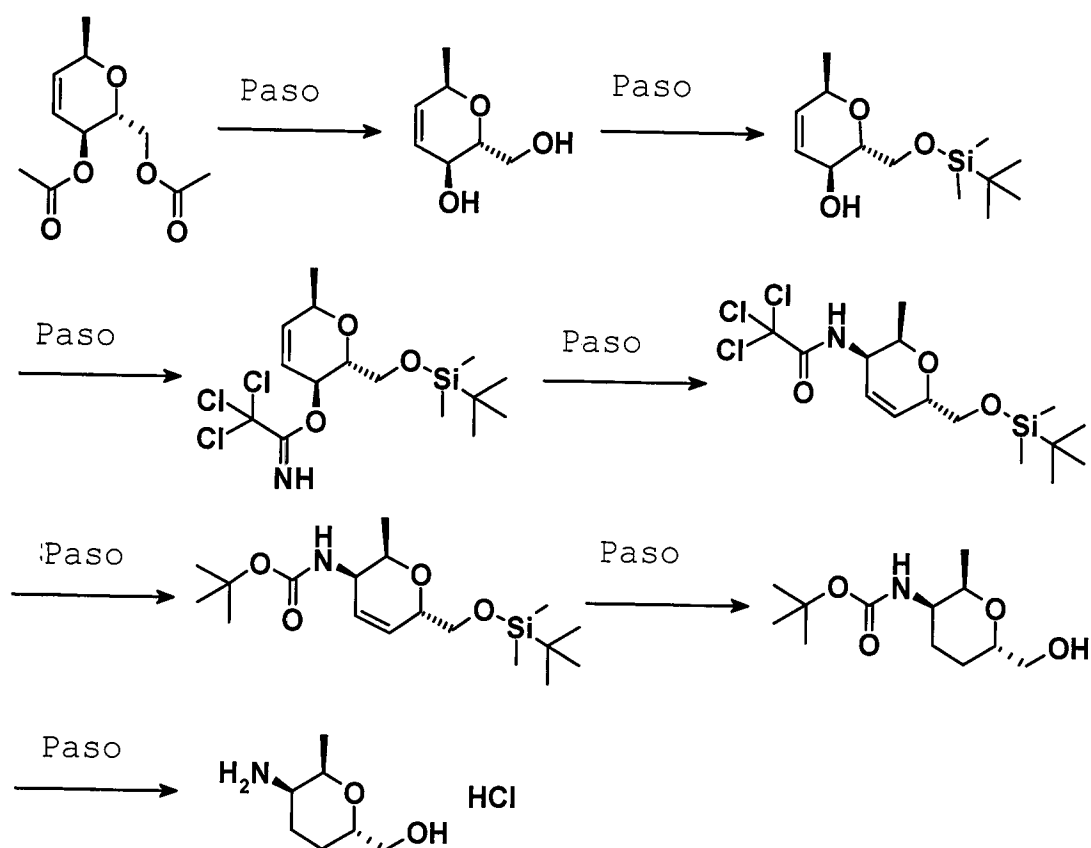
^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55-1.75 (3H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.07-3.13 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.38 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.97-4.01 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 173 ($M + H$) $^+$.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.38-1.48 (1H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 3.06-3.17 (2H, m), 3.34-3.47 (4H, m), 3.71-3.79 (1H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 7.56 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 189 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 43



Paso 1

2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-D-arabino-hept-3-enitol

A una solución en metanol (15 ml) de 5,7-di-O-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-D-arabino-hept-3-enitol (*Synlett*, 1996, 185; y *Tetrahedron: Asymm.*, 2003, 14, 757) (1.56 g, 6.83 mmol), se le agregó una solución de metóxido de sodio/metanol (28% p/p, 0.40 ml, 2.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó DOWEX 50WX8-200 para ajustar su pH a 4, y luego el material insoluble se

separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

Paso 2

2,6-Anhidro-7-O-[ter-butil(dimetil)silil]-1,3,4-tridesoxi-D-arabino-hept-3-enitol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (6.83 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 23 para dar el compuesto del título.

Paso 3

2,6-Anhidro-7-O-[ter-butil(dimetil)silil]-1,3,4-tridesoxi-5-O-(2,2,2-tricloroetanimidoil)-D-arabino-hept-3-enitol

A una solución en diclorometano (22 ml) del compuesto obtenido en el paso 2 anterior (6.83 mmol) y tricloroacetónitrilo (0.82 ml, 8.20 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (1.00 ml, 6.83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo y se agregó a gotas a un disolvente mixto de n-hexano:acetato de etilo [4:1 (v/v)]. El material insoluble resultante se separó por filtración a través de celite y el disolvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 99:1 → 10:1 (v/v)], para dar 2.1 g (77%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.74-3.91 (3H, m), 4.36-4.46 (1H, m), 5.25-5.30 (1H, m), 5.86-5.93 (2H, m), 8.34 (1H, s).

Paso 4

2,6-Anhidro-7-O-[ter-butil(dimetil)silil]-1,3,4,5-tetradesoxi-3-

[(tricloroacetil)amino]-D-arabino-hept-4-enitol

A una solución en o-diclorobenceno (11 ml) del compuesto obtenido en el paso 3 anterior (2.13 g, 5.29 mmol) se le agregó carbonato de potasio (50 mg, 0.36 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a 180°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se separó por filtración a través de celite y luego el disolvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

Paso 52,6-Anhidro-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-7-O-[ter-butil(dimetil)-silyl]-1,3,4,5-tetradesoxi-D-arabino-hept-4-enitol

A una solución en 2-propanol (9 ml) del compuesto obtenido en el paso 4 anterior (5.29 mmol) se le agregó hidróxido de potasio (0.89 g) y la mezcla resultante se agitó durante 28 horas. El material insoluble se separó por filtración a través de celite, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (9 ml). Se le agregó dicarbonato de di-ter-butilo (1.38 g, 6.35 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le agregó agua; la mezcla resultante se sometió a extracción con cloroformo y la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 30:1 → 10:1 (v/v)], para dar 1.3 g (71%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.15 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.42 (9H, s), 3.62 (1H, dd, J = 10.6, 5.50 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 10.6, 6.4 Hz), 3.84-3.92 (1H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.83-5.89 (1H, m), 5.92-6.01 (1H, m).

Paso 6

2,6-Anhidro-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1,3,4,5-tetradesoxi-D-arabino-heptitol

El compuesto obtenido en el paso 5 anterior (960 mg, 2.68 mmol) se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se le agregó etanol (5 ml), óxido de platino (IV) (18 mg, 0.08 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 19 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite, luego el disolvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 2:3 (v/v)], para dar 524 mg (79%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

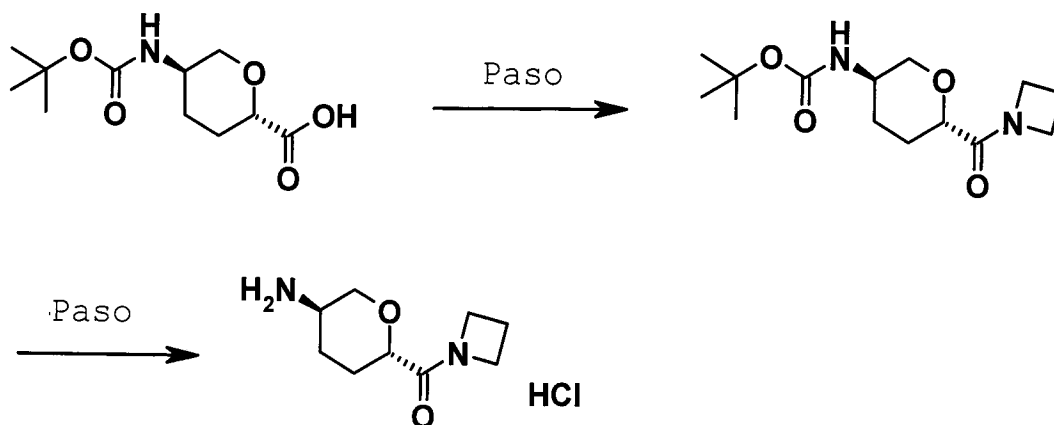
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.93 (14H, m), 3.45-3.83 (4H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 4.54-4.66 (1H, m).

Paso 7

Clorhidrato de 3-amino-2,6-anhidro-1,3,4,5-tetradesoxi-D-arabino-heptitol

El compuesto obtenido en el paso 6 anterior (524 mg, 2.14 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 355 mg (92%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.24 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.44-1.55 (1H, m), 1.76-2.04 (3H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 11.5, 4.6 Hz), 3.61-3.69 (1H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 44**Paso 1****[(3R,6S)-6-(Azetidin-1-ilcarbonyl)tetrahidro-2H-piran-3-il]-carbamato de ter-butilo**

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.63 mmol) y clorhidrato de azetidina (305 mg, 3.26 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 244 mg (53%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29-1.39 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.68-1.78 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 3.02 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.56-3.66 (1H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.10 (1H, dq, $J = 10.6, 2.1$ Hz), 4.31 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.33 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 285 ($M + H$) $^+$.

Paso 2**Clorhidrato de (3R,6S)-6-(azetidin-1-ilcarbonyl)tetrahidro-2H-piran-3-amina**

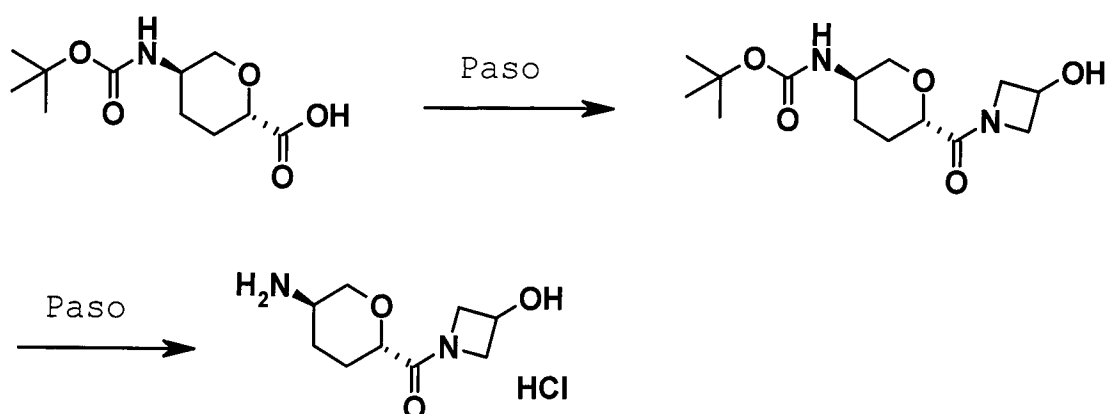
El compuesto obtenido en el paso 1 anterior se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 210 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

345

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42-1.51 (1H, m), 1.55-1.61 (1H, m), 1.78-1.85 (1H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.59 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.95-4.01 (1H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.20 (2H, t, $J = 7.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 185 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 45



Paso 1

{(3R,6S)-6-[(3-Hidroxiazetidín-1-il)carbonil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.63 mmol) y clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (267 mg, 2.45 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 261 mg (53%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.42 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 2.37 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.01 (1H, td, $J = 10.5, 2.8$ Hz), 3.60 (1H, br s), 3.82-3.91 (2H, m), 4.06-4.17 (2H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.35 (1H, br s), 4.51-4.57 (1H, m), 4.60-4.68 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 301 ($M + H$) $^+$.

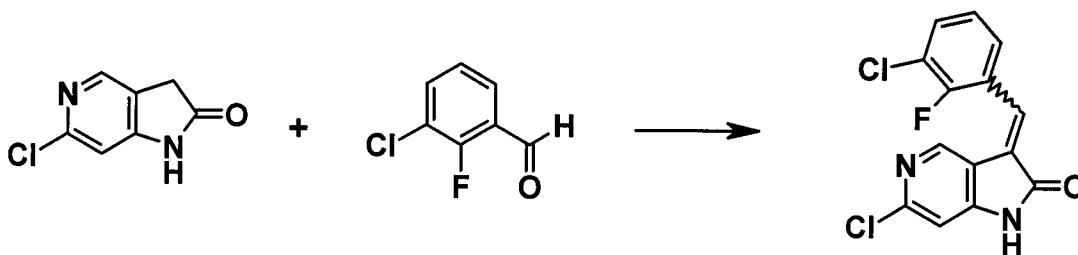
Paso 2

Clorhidrato de 1-[[[(2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il]carbonil]azetidin-3-ol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (310 mg, 1.03 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 249 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.53-1.61 (2H, m), 1.78-1.83 (1H, m), 2.04-2.07 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.30 (1H, dd, $J = 10.9, 6.0$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 11.2, 3.7$ Hz), 3.85-4.07 (4H, m), 4.34-4.46 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 201 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 46

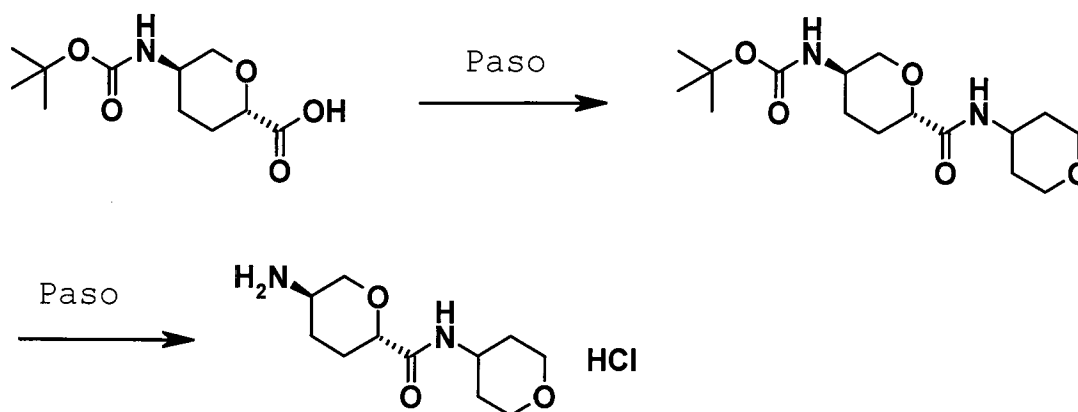
(3E/Z)-6-Cloro-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ona

La 6-cloro-1,3-dihidro-2H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ona (3.00 g, 17.8 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, para dar 3.94 g (72%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 6.98 (1H, s), 7.41 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.78 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 8.09 (1H, s), 11.38 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 309 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 47



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.63 mmol) y clorhidrato de tetrahidropiran-4-ilamina (270 mg, 1.96 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 355 mg (66%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (1H, ddd, J = 24.6, 12.3, 3.8 Hz), 1.44 (9H, s), 1.45-1.56 (3H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 3.04 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.48 (2H, td, J = 11.7, 2.1 Hz), 3.59-3.63 (1H, m), 3.70 (1H, dd, J = 11.4, 2.3 Hz), 3.92-4.02 (3H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.30-4.32 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 7.8 Hz).

MS (ESI) m/z : 351 ($M + H$)⁺.

Paso 2

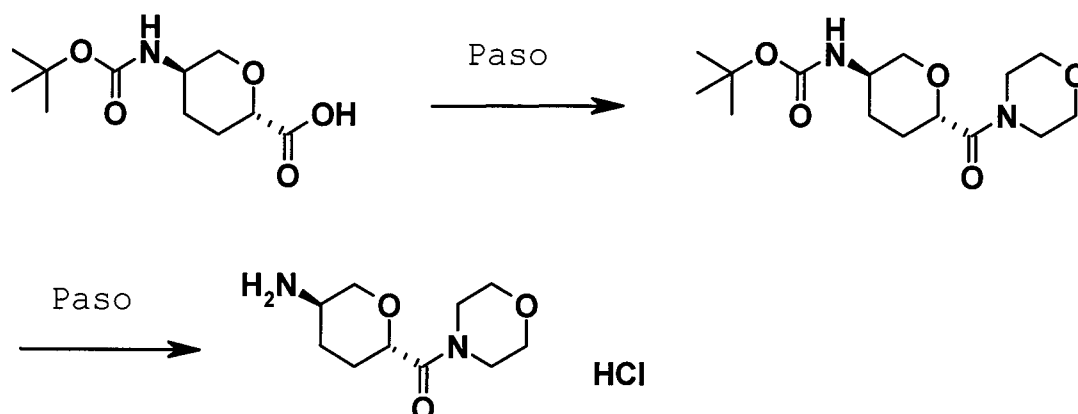
Clorhidrato de (2S,5R)-5-amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (350 mg, 1.07 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 236 mg (83%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.64 (6H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.30 (2H, td, $J = 11.7, 2.3$ Hz), 3.37 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz), 3.74-3.82 (3H, m), 4.11 (1H, dq, $J = 10.5, 2.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 229 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 48



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Morfolin-4-ilcarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il]-carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.63 mmol) y morfolina (0.17 ml, 1.96 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 344 mg (67%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.43 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.87-1.99 (2H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 3.11 (1H, t, $J = 10.1$ Hz), 3.50-3.74 (9H, m), 4.01

349

(1H, dd, J = 8.5, 3.9 Hz), 4.06-4.12 (1H, m), 4.41 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 315 (M + H)⁺.

Paso 2

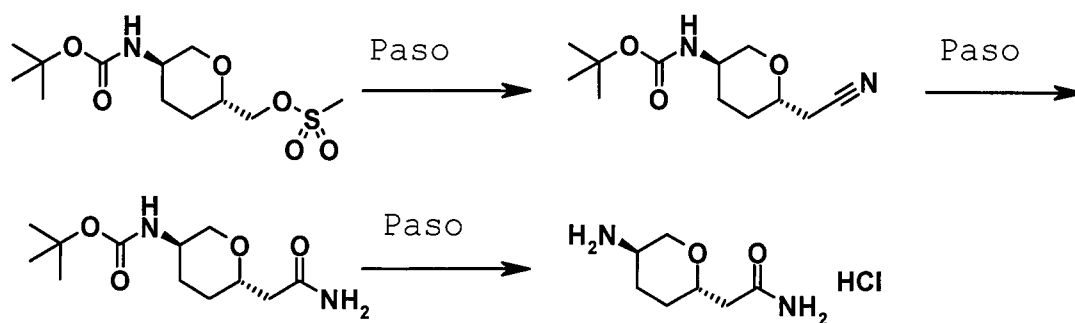
Clorhidrato de (3R,6S)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-amina

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (340 mg, 1.08 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 283 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.58-1.78 (3H, m), 2.08-2.13 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.41-3.58 (9H, m), 3.99 (1H, dd, J = 10.8, 2.5 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 9.6, 3.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 215 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 49



Paso 1

[(3R,6S)-6-(Cianometil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terbutilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 24 (678 mg, 2.19 mmol) se le

agregó cianuro de potasio (741 mg, 11.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo:cloroformo = 1:4 (v/v)], para dar 392 mg (74%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.57 (11H, m), 1.87 (1H, dq, J = 13.5, 3.1 Hz), 2.13-2.16 (1H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 3.04 (1H, t, J = 10.9 Hz), 3.50-3.56 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 4.23-4.28 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 241 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

[(3R,6S)-6-(2-Amino-2-oxoetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (60 mg, 0.25 mmol) se agregó a una mezcla de hidróxido de sodio (94 mg, 2.36 mmol), etanol (5 ml) y solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [metanol:cloroformo = 5:95 (v/v)], para dar 9 mg (13%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.54 (11H, m), 1.73-1.76 (1H, m), 2.08-2.10 (1H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 3.04 (1H, t, J = 10.9 Hz), 3.59-3.64 (2H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 4.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.46 (1H, br s), 6.30 (1H, br s).

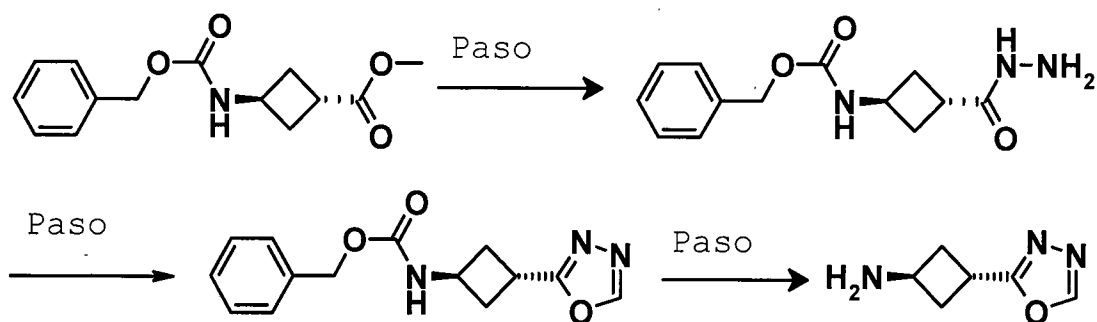
MS (FAB) m/z : 259 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

Clorhidrato de 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-il]-acetamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (39 mg, 0.15 mmol) se usó y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 50



Paso 1

[trans-3-(Hidrazinocarbonil)ciclobutil]carbamato de bencilo

A una solución en metanol (50 ml) de trans-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclobutanocarboxilato de metilo (*Neurochemical Research*, 1980, 5, 393-400) (995 mg, 3.78 mmol), a temperatura ambiente, se le agregó hidrazina monohidrato (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para dar 760 mg (76%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.21-2.25 (2H, m), 2.61-2.64 (2H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 3.87 (2H, br s), 4.36 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.83 (1H, br s), 5.09 (2H, s), 6.54 (1H, br s), 7.30-7.35 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 265 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

[trans-3-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)ciclobutil]carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (760 mg, 2.89 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo

352

de referencia 3, para dar 1.00 g (99%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52-2.58 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 4.48-4.52 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.15 (1H, br s), 7.30-7.41 (5H, m), 8.37 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 274 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

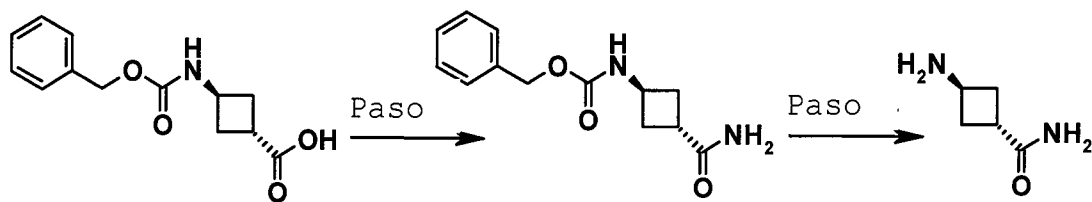
trans-3-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)ciclobutanamina

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (1.00 g, 3.66 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 391 mg (77%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.21-2.29 (2H, m), 2.67-2.74 (2H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 3.83-3.91 (1H, m), 8.35 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 140 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 51



Paso 1

(trans-3-Carbamoilciclobutil)carbamato de bencilo

El ácido trans-3-[(benciloxi)carbonil]amino}-ciclobutanocarboxílico (110 mg, 0.44 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 16, para dar 47 mg (43%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10-2.34 (2H, m), 2.59-2.71 (2H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 4.29-4.41 (1H, m), 4.95 (1H, br s), 5.09 (2H, s), 5.30 (2H, br s), 7.29-7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 249 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

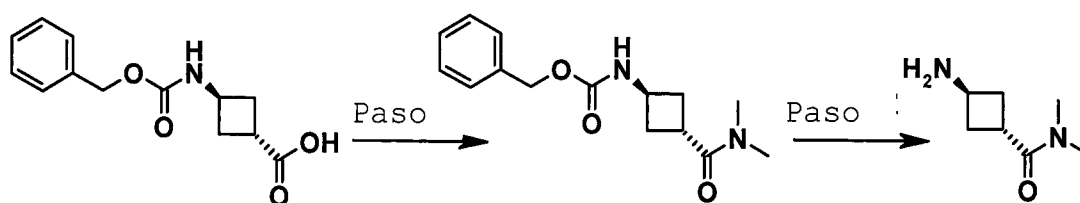
Paso 2

trans-3-Aminociclobutanocarboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (21 mg, 0.19 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 21 mg (97%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.96-2.09 (2H, m), 2.39-2.52 (2H, m), 2.94-3.04 (1H, m), 3.54-3.69 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 52



Paso 1

[trans-3-(Dimetilcarbamoil)ciclobutil]carbamato de bencilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 51 y solución acuosa de dimetilamina (50% p/p, 0.16 ml, 1.77 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 48 mg (39%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

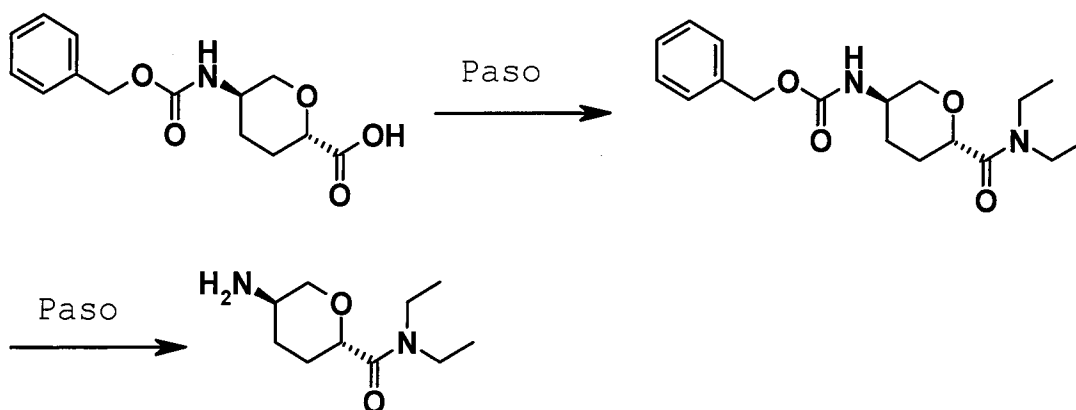
MS (ESI) m/z : 277 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Paso 2trans-3-Amino-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (48 mg, 0.17 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 26 mg (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.07-2.17 (2H, m), 2.45-2.56 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.33-3.42 (1H, m), 3.51-3.62 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 143 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 53Paso 1

[(3R,6S)-6-(Dietilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.43 mmol) y dietilamina (0.22 ml, 2.15 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 514 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

355

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.41-1.48 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.28-3.47 (4H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 8.9$, 2.6 Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 11.2$, 3.2 Hz), 4.69-4.73 (1H, m), 5.06-5.12 (2H, m), 7.30-7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 335 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

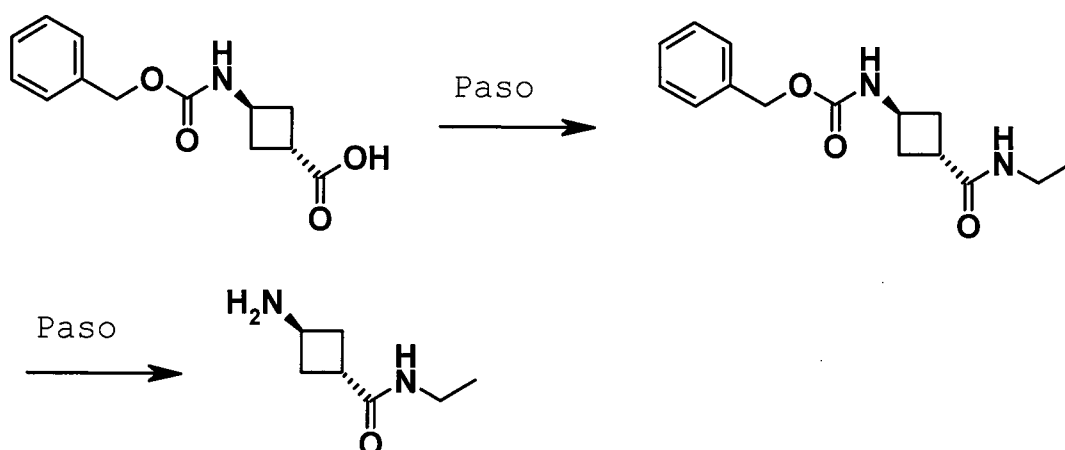
(2S,5R)-5-Amino-N,N-diethyltetrahydro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (480 mg, 1.43 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 282 mg (98%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.10 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.50 (1H, ddd, $J = 23.5$, 11.8, 4.7 Hz), 1.63-1.75 (2H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.23-3.39 (4H, m), 3.92 (1H, dq, $J = 10.8$, 2.1 Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.6$, 3.7 Hz).

MS (ESI) m/z : 201 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 54



356

Paso 1[trans-3-(Etilcarbamoil)ciclobutil]carbamato de bencilo

El mismo material inicial que en el paso 1 del ejemplo de referencia 51 y clorhidrato de etilamina (79 mg, 0.96 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 85 mg (64%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.04-2.30 (2H, m), 2.57-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 4.29-4.41 (1H, m), 4.91-5.15 (3H, m), 5.37 (1H, br s), 7.29-7.39 (5H, m).

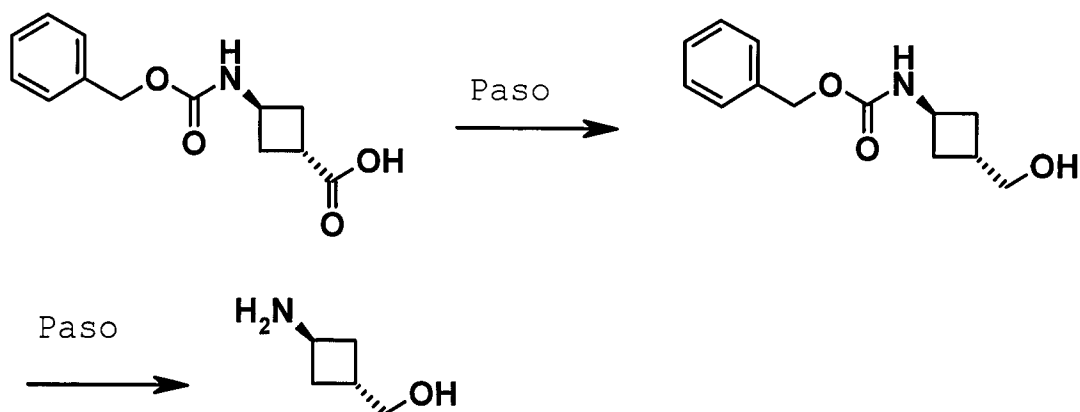
MS (ESI) m/z : 277 ($M + H$) $^+$.

Paso 2trans-3-Amino-N-etilciclobutanocarboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (84 mg, 0.30 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 43 mg (100%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.95-2.06 (2H, m), 2.38-2.49 (2H, m), 2.87-2.99 (1H, m), 3.14-3.23 (2H, m), 3.57-3.68 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 143 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 55

Paso 1

[trans-3-(Hidroximetil)ciclobutil]carbamato de bencilo

A una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 51 (260 mg, 1.04 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó cloroformiato de isobutilo (0.14 ml, 1.04 mmol) y trietilamina (0.15 ml, 1.04 mmol), en este orden, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. El material insoluble se separó por filtración a través de celite, se agregó metanol (1 ml) al filtrado y se le agregó borohidruro de sodio (79 mg, 2.09 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitación por 30 minutos, se le agregó ácido clorhídrico 1N. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se sometió a extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 → 1:1 (v/v)], para dar 111 mg (45%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (1H, br s), 1.95-2.08 (2H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.32-2.47 (1H, m), 3.68 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.17-4.33 (1H, m), 4.93 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 7.29-7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 236 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

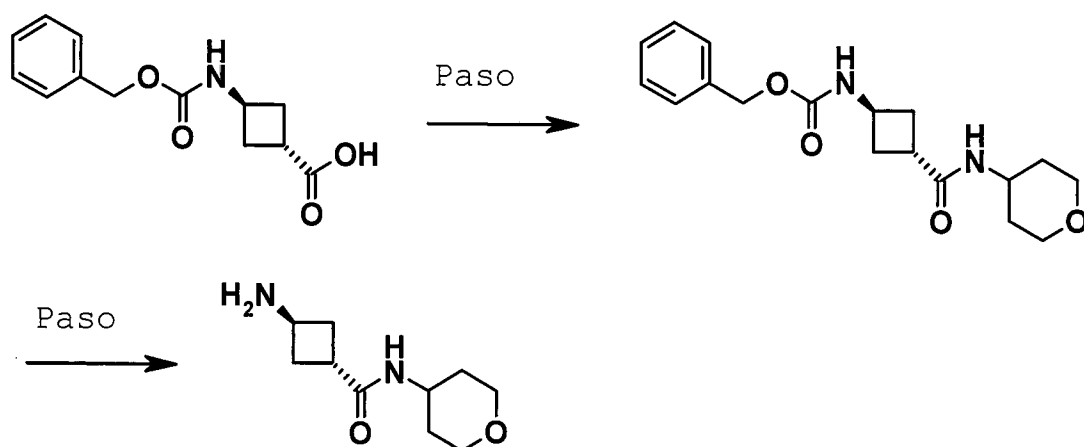
(trans-3-Aminociclobutil)metanol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (34 mg, 0.14 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 11 mg (75%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.83-1.94 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m),

2.26-2.39 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.55 (2H, d, J = 7.3 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 56



Paso 1

[trans-3-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoyl)ciclobutil]carbamato de bencilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 51 y clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano (99 mg, 0.72 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 104 mg (65%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1.27-1.41 (2H, m), 1.61-1.71 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.67-3.86 (3H, m), 4.09-4.22 (1H, m), 4.99 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 333 (M + H) $^+$.

Paso 2

trans-3-Amino-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-ciclobutanocarboxamida

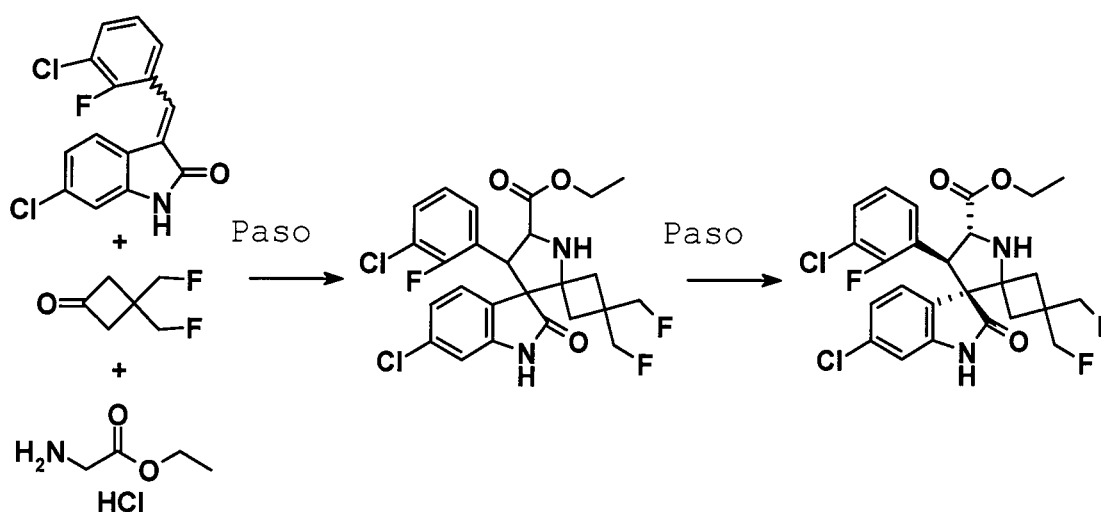
El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (78 mg, 0.23 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo

de referencia 2, para dar 47 mg (100%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.41-1.56 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 3.41-3.51 (2H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 3.80-3.97 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 199 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 57



Paso 1

6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxilato de etilo (racemato)

El clorhidrato del éster etílico de glicina (6.98 g, 50 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (6.70 g, 50.0 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (210 ml) y se les agregó N,N-dimetilformamida (210 ml), trietilamina (7.6 ml, 54.5 mmol) y tamices moleculares de 4A (polvo) (18.8 g), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1 hora. A la mezcla de

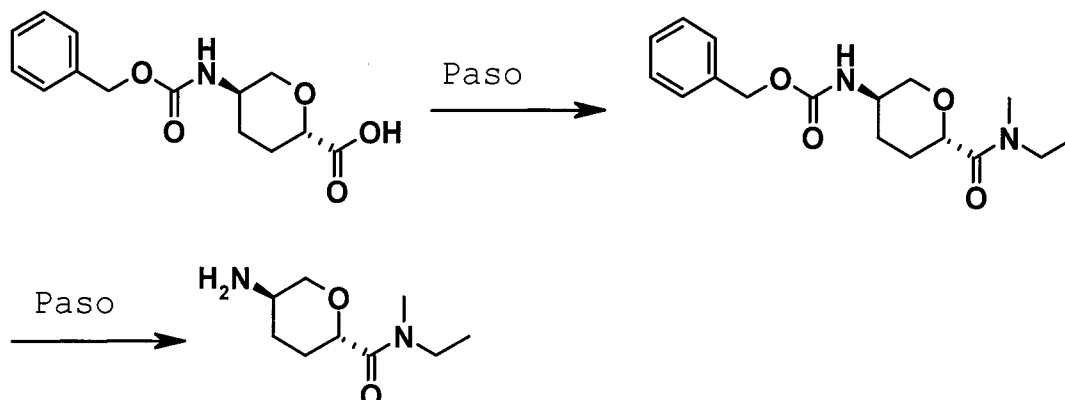
reacción se le agregó (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO 2006/091646) (14.0 g, 45.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 14 horas. Adicionalmente, a la mezcla de reacción se le agregó clorhidrato del éster etílico de glicina (1.58 g, 11.4 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia 21 (1.52 g, 11.4 mmol); la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 18 horas. Después de enfriar, el material insoluble se separó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1 (v/v)], para dar 5.31 g (22%) del compuesto del título.

Paso 2

(3'R,4'S,5'R)-6''-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis-(fluorometil)-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclobutano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-carboxilato de etilo

El racemato obtenido en el paso 1 anterior (5.31 g, 10.1 mmol) se fraccionó y purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:tetrahidrofurano = 4:1 (v/v)], para dar 2.33 g (44%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.70 (1H, d, J = 13.7 Hz), 1.83-1.89 (1H, m), 2.20 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 12.8, 2.7 Hz), 3.66-3.76 (1H, m), 3.77-3.96 (2H, m), 4.09-4.22 (2H, m), 4.45 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.54-4.78 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.36 (1H, br s), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.44-7.48 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 58**Paso 1**

{(3R,6S)-6-[Etil(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}-carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.43 mmol) y N-metiletanamina (0.19 ml, 2.15 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 466 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.11 y 1.18 (total 3H, cada t, $J = 7.1$ Hz), 1.39-1.50 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.91 y 3.03 (total 3H, cada s), 3.17 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.33-3.49 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 4.01-4.07 (1H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.06-5.13 (2H, m), 7.31-7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 321 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

(2S,5R)-5-Amino-N-etil-N-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

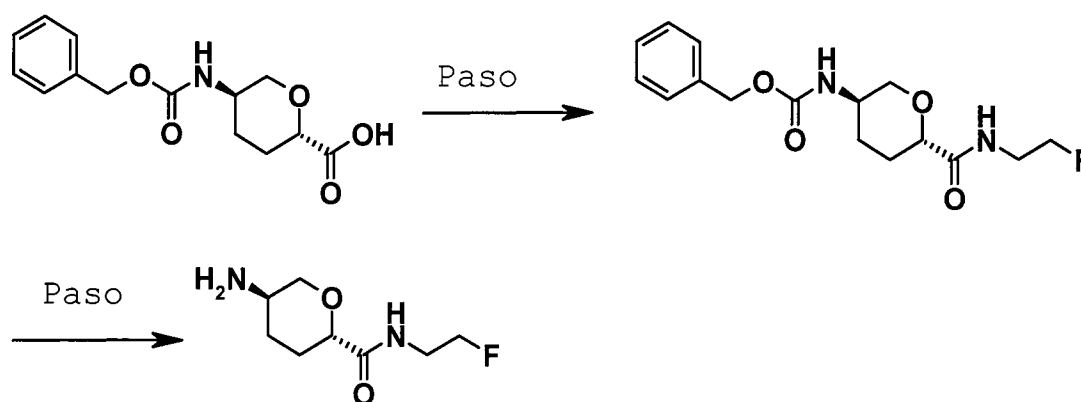
El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (450 mg, 1.40 mmol) se

usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 240 mg (92%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.00-1.12 (3H, m), 1.49-1.55 (1H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.27 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 3.31-3.38 (1H, m), 3.94 (1H, dd, $J = 11.0$, 4.6 Hz), 4.06 (1H, t, $J = 6.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 187 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 59



Paso 1

{(3R,6S)-6-[(2-Fluoroetil)carbamoyl]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.43 mmol) y clorhidrato de 2-fluoroetanamina (214 mg, 2.15 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 310 mg (96%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32-1.45 (1H, m), 1.50-1.59 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.26 (1H, dq, $J = 13.7$, 3.2 Hz), 3.08 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.48-

3.78 (4H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.42-4.57 (3H, m), 5.06-5.14 (2H, m), 6.89 (1H, br s), 7.31-7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 325 ($M + H$)⁺.

Paso 2

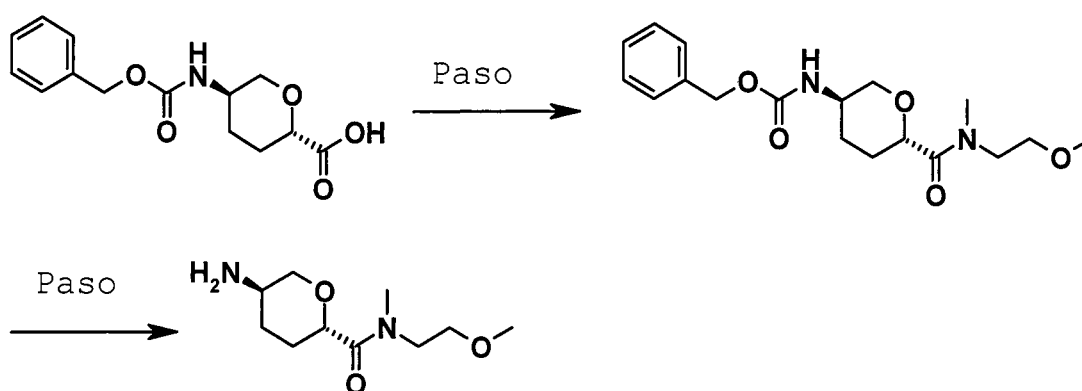
(2S,5R)-5-Amino-N-(2-fluoroetil)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (300 mg, 0.92 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 140 mg (80%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.13-1.36 (2H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 2.93 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.30-3.44 (2H, m), 3.61 (1H, dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz), 3.84 (1H, dq, $J = 11.0, 2.1$ Hz), 4.33-4.80 (2H, m), 7.74 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 191 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 60



Paso 1

{(3R,6S)-6-[(2-Metoxietil)(metil)carbamoi]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 18 (400 mg, 1.43 mmol) y (2-metoxietil)metilamina (191 mg, 2.15 mmol) se usaron

como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 442 mg (88%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.46 (1H, m), 1.82-1.99 (2H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 2.96 y 3.12 (total 3H, cada s), 3.15-3.20 (1H, m), 3.33 y 3.33 (total 3H, cada s), 3.48-3.56 (3H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 4.04-4.17 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 5.05-5.14 (2H, m), 7.30-7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 351 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

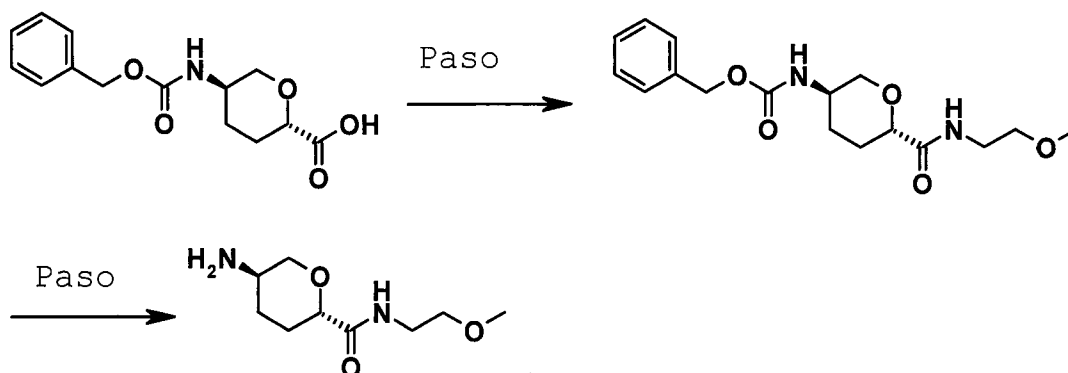
(2S,5R)-5-Amino-N-(2-metoxietil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (440 mg, 1.26 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 264 mg (97%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.53-1.73 (3H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.80 y 3.02 (total 3H, cada s), 3.05-3.13 (1H, m), 3.21 y 3.25 (total 3H, cada s), 3.35-3.41 (3H, m), 3.42-3.67 (2H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 8.10 (2H, br s).

MS (ESI) m/z : 217 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 61



365

Paso 1

{(3R,6S)-6-[(2-Metoxietil)carbamoil]tetrahydro-2H-piran-3-il}carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 18 (600 mg, 2.15 mmol) y 2-metoxietilamina (0.28 ml, 3.23 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 359 mg (50%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.33-1.42 (1H, m), 1.50-1.57 (1H, m), 2.12-2.17 (1H, m), 2.25 (1H, dq, J = 13.6, 3.2 Hz), 3.07 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.37 (3H, s), 3.41-3.50 (4H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 4.17-4.22 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.06-5.14 (2H, m), 6.84 (1H, br s), 7.31-7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 337 (M + H)⁺.

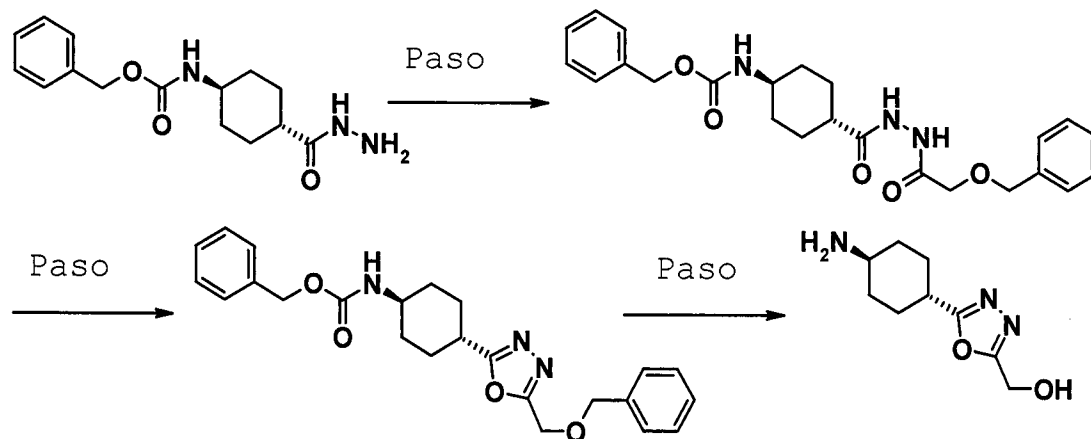
Paso 2

(2S,5R)-5-Amino-N-(2-metoxietil)tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (350 mg, 1.04 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 220 mg (100%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.12-1.22 (1H, m), 1.24-1.34 (1H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.91 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.16-3.27 (5H, m), 3.32 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 11.4, 2.3 Hz), 3.83 (1H, ddd, J = 11.0, 4.2, 1.8 Hz), 7.46 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 203 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 62**Paso 1**

[trans-4-({2-[(Benciloxi)acetil]hidrazino}-carbonil)ciclohexil]-carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 3 (507 mg, 1.74 mmol) y ácido benciloxiacético (0.28 ml, 1.92 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 695 mg (91%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.21 (2H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.06-2.21 (3H, m), 3.39-3.63 (1H, m), 4.10 (2H, s), 4.50-4.70 (3H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.42 (10H, m), 7.94-8.03 (1H, m), 8.80-8.88 (1H, m).

Paso 2

(trans-4-{5-[(Benciloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}ciclohexil)-carbamato de bencilo

A una solución en diclorometano (9 ml) de trifenilfosfina (273 mg, 1.04 mmol) bajo enfriamiento con hielo se le agregó hexacloroetano (205 mg, 0.87 mmol), trietilamina (0.29 ml, 2.08 mmol) y el compuesto obtenido en el paso 1 anterior (152 mg, 0.35 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano:metanol [10:1 (v/v)], se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 (v/v)], para dar 125 mg (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.33 (2H, m), 1.64-1.82 (2H, m), 2.11-2.23 (4H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.50-3.64 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.71-4.79 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.28-7.39 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 422 ($M + H$) $^+$.

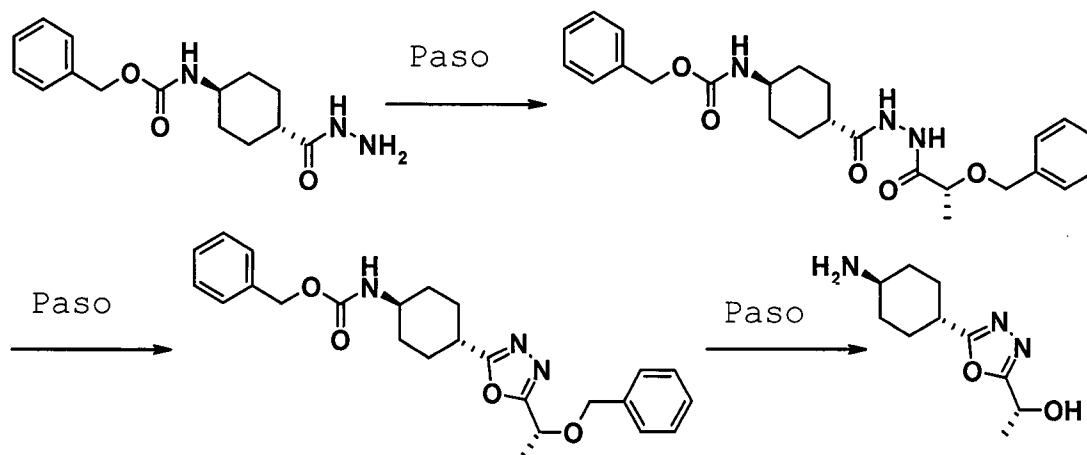
Paso 3

[5-(trans-4-Aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metanol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (125 mg, 0.30 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 52 mg (89%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 1.22-1.35 (2H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 4.71 (2H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 63



Paso 1

[trans-4-({2-[(2R)-2-(Benciloxi)propanoil]-hidrazino}carbonil)-ciclohexil]carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 3 (504 mg, 1.73 mmol) y ácido (R)-(+)-2-(benciloxi)propiónico (386 mg, 2.08 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 28, para dar 687 mg (88%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28-1.39 (2H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.50-1.64 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 3.33-3.46 (1H, m), 4.12 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.57 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.75 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.15 (2H, s), 7.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.41-7.57 (10H, m), 9.86-9.90 (1H, m), 9.92-9.97 (1H, m).

Paso 2

(trans-4-{5-[(1R)-1-(Benciloxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}ciclohexil)-carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (687 mg, 1.52 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 62, para dar 606 mg (92%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.33 (2H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.65-1.78 (2H, m), 2.12-2.25 (4H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.51-3.65 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.59-4.69 (1H, m), 4.80 (1H, q, J = 6.7 Hz), 5.10 (2H, s), 7.23-7.43 (10H, m).

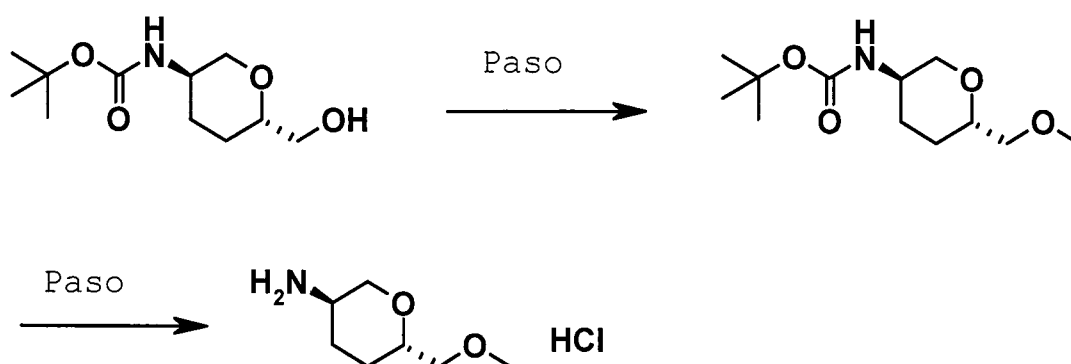
MS (ESI) m/z : 436 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

(1R)-1-[5-(trans-4-Aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]etanol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (606 mg, 1.39 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 288 mg (98%) del compuesto del título como un aceite pardo claro.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.21-1.36 (2H, m), 1.53-1.70 (5H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.64-2.74 (1H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 4.98 (1H, q, $J = 6.7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 64Paso 11,5-Anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4-tridesoxi-6-O-metil-D-eritro-hexitol

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 2 (500 mg, 2.16 mmol) se usó y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 23, para dar 433 mg (82%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (1H, ddd, $J = 24.6, 12.5, 4.0$ Hz), 1.41-1.48 (10H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 3.02 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.34-3.46 (6H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 11.2, 3.4$ Hz), 4.24 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 268 (M + Na)⁺.

Paso 2

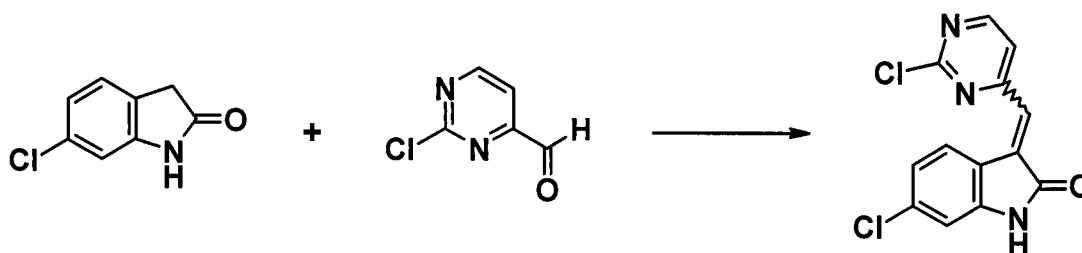
Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6-O-metil-D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (420 mg, 1.71 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 360 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.24-1.35 (1H, m), 1.47-1.56 (1H, m), 1.64-1.69 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.24-3.31 (2H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.97 (1H, dq, J = 10.9, 2.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 146 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 65



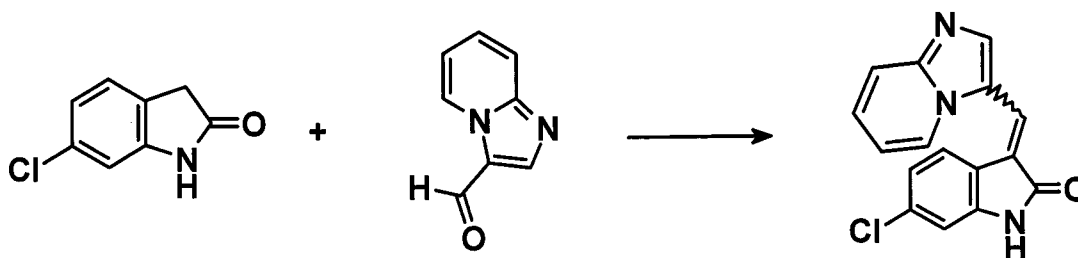
6-Cloro-3-[(2-cloropirimidin-4-il)metilene]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El 2-cloropirimidin-4-carbaldehído (3.05 g, 21.4 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4, para dar 5.02 g (80%) del compuesto del título como un sólido rojo.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.92 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.52 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.95 (1H, d, J = 4.6 Hz), 10.94 (1H, s).

MS (EI) m/z: 291 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 66

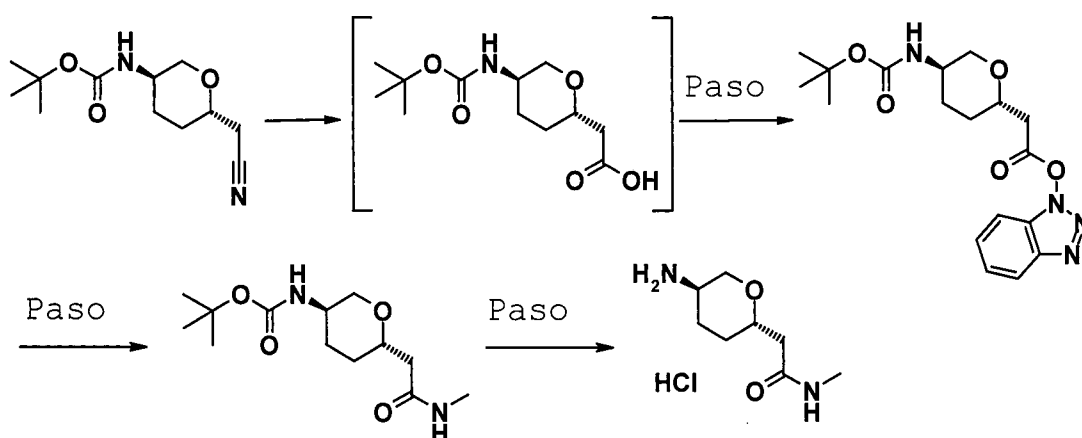


(3E/Z)-6-Cloro-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetilene)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído (2.67 g, 18.3 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 2.44 g (45%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

MS (ESI) m/z: 295 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 67



Paso 1

{(3R,6S)-6-[2-(1H-Benzotriazol-1-iloxi)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de ter-butilo

Al compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 49 (1.99 g, 8.28 mmol) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (40 ml), y bajo enfriamiento con hielo se le agregó ácido sulfúrico concentrado (20 ml), y luego la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, bajo enfriamiento con hielo, se le agregó hielo (300 g) y luego la mezcla resultante se hizo básica agregando gradualmente bicarbonato de sodio (84 g). La mezcla de reacción se diluyó con dioxano (400 ml), se le agregó dicarbonato de di-*t*-butilo (11.5 g, 53.0 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se hizo ácida agregando ácido cítrico (53 g), seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), se le agregó 1-hidroxibenzotriazol (2.24 g, 16.6 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3.17 g, 16.5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le agregó salmuera, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [metanol:cloroformo = 5:95 (v/v)], para dar 2.27 g (73%) del compuesto del título como un sólido.

MS (FAB) m/z : 377 ($M + H$)⁺.

Paso 2

{{(3R,6S)-6-[2-(Metilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de ter-butilo

A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (378 mg, 1.00 mmol) se le agregó una solución

demetilamina/tetrahidrofurano (2.0 mol/l, 1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [metanol:acetato de etilo = 5:95 (v/v)], para dar 135 mg (49%) del compuesto del título como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.35 (1H, m), 1.44-1.50 (10H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.36 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.80 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.02 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.58-3.63 (2H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 6.22 (1H, br s).

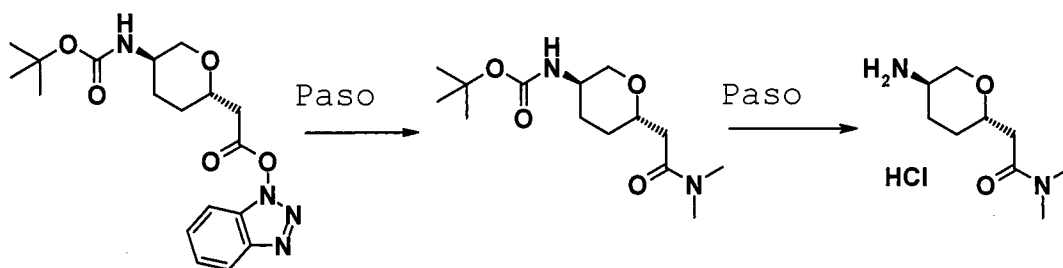
MS (FAB) m/z : 273 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahidro-2H-piran-2-il]-N-metilacetamida

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (60 mg, 0.22 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido.

EJEMPLO DE REFERENCIA 68



Paso 1

{(3R,6S)-6-[2-(Dimetilmetilamino)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-3-il}

il}carbamato de ter-butilo

El compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 67 (385 mg, 1.00 mmol) y solución acuosa de dimetilamina (40% p., 0.25 ml, 2.00 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 67, para dar 168 mg (57%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.45 (11H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.06-2.09 (1H, m), 2.32 (1H, dd, $J = 15.2, 5.4$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.00-3.05 (4H, m), 3.59-3.62 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 4.32-4.30 (1H, m).

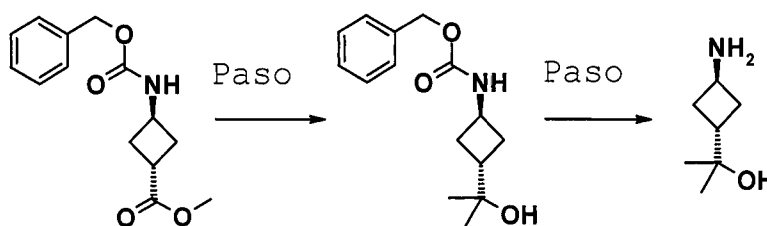
MS (FAB) m/z : 287 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahidro-2H-piran-2-il]-N,N-dimetilacetamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (69 mg, 0.24 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido.

EJEMPLO DE REFERENCIA 69



Paso 1

[trans-3-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclobutil]carbamato de bencilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 50 (99 mg, 0.38 mmol) se usó y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 5, para dar 55 mg (55%) del compuesto del título como un aceite.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (6H, s), 1.87-2.01 (2H, m), 2.27-

375

2.41 (4H, m), 4.06-4.18 (1H, m), 4.94 (1H, br s), 5.09 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 264 (M + H)⁺.

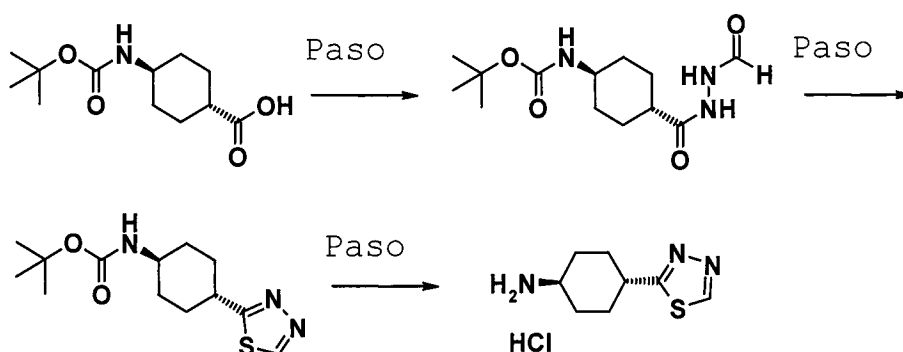
Paso 2

2-(trans-3-Aminociclobutil)propan-2-ol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (55 mg, 0.21 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 24 mg (89%) del compuesto del título como un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.11 (6H, s), 1.76-1.86 (2H, m), 2.24-2.42 (3H, m), 3.36-3.46 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 70



Paso 1

{trans-4-[(2-Formilhidrazino)carbonil]ciclohexil}carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 3 (500 mg, 2.06 mmol) y formohidrazida (123 mg, 2.06 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 4 del ejemplo de referencia 18, para dar 459 mg (78%) del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 286 (M + H)⁺.

Paso 2

[trans-4-(1,3,4-Tiazol-2-il)ciclohexil]carbamato de ter-butilo

376

A una suspensión en tolueno (18 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (459 mg, 1.61 mmol), a temperatura ambiente, se le agregó reactivo de Lawesson (651 mg, 1.61 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2.5 horas. Después de enfriar, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión media (hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/1), para dar 225 mg (49%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.37 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.64-1.75 (2H, m), 2.11-2.31 (4H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.44-3.61 (1H, m), 4.40-4.57 (1H, m), 9.04 (1H, s).

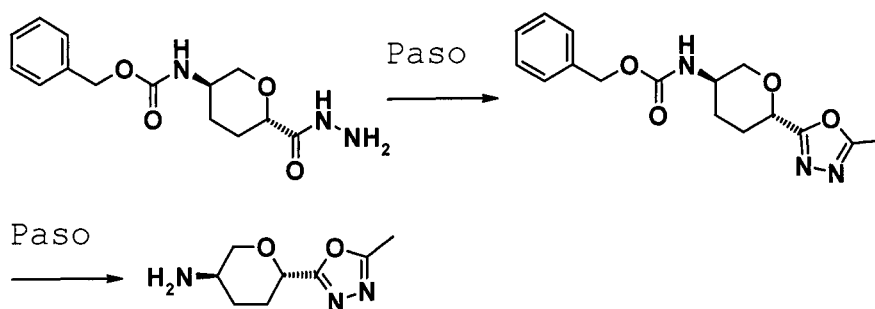
Paso 3

Clorhidrato de trans-4-(1,3,4-tiazol-2-il)ciclohexanamina

Al compuesto obtenido en el paso 2 anterior (51 mg, 0.18 mmol) a temperatura ambiente se le agregó ácido clorhídrico 4N /1,4-dioxano (2.0 ml) y diclorometano (0.5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 46 mg (99%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.56-1.66 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.28-2.35 (2H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 9.38 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 71



374

Paso 1[(3R,6S)-6-(5-Metil-1,3,4-oxazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

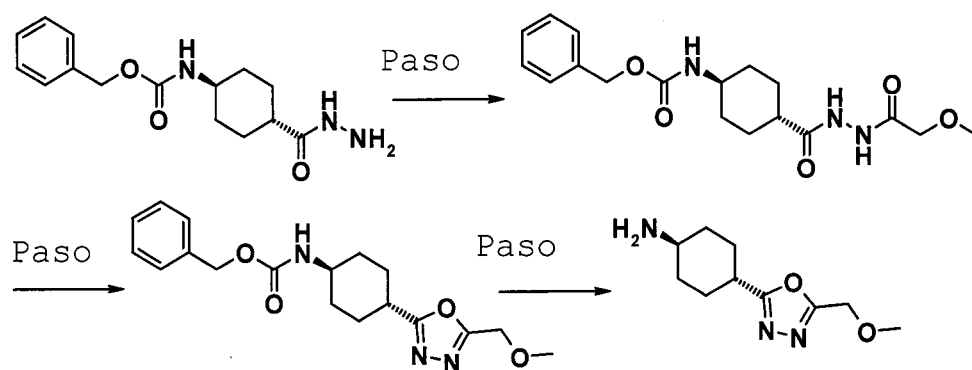
El compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia 18 (401 mg, 1.37 mmol) y ortoacetato de trimetilo (1.01 ml, 7.94 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 3, para dar 139 mg (30%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.63 (1H, m), 1.99-2.29 (3H, m), 2.54 (3H, s), 3.24-3.36 (1H, m), 3.74-3.90 (1H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 4.55-4.69 (1H, m), 4.72-4.85 (1H, m), 5.02-5.20 (2H, m), 7.29-7.43 (5H, m).

Paso 2(3R,6S)-6-(5-Metil-1,3,4-oxazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (139 mg, 0.44 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 79 mg (99%) del compuesto del título como un aceite.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.78-2.86 (1H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.59 (1H, dd, $J = 11.17, 2.58$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 72

Paso 1

(trans-4-{[2-(Metoxiacetil)hidrazino]carbonil}ciclohexilcarbamato de bencilo

A una suspensión en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 3 (499 mg, 1.71 mmol) y ácido metoxiacético (0.16 ml, 2.05 mmol), se le agregó 1-hidroxibenzotriazol (231 mg, 1.71 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (394 mg, 2.05 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó, para dar 553 mg (89%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.11-1.23 (2H, m), 1.34-1.47 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.00 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.27-7.41 (5H, m), 9.61-9.74 (2H, m).

Paso 2

{trans-4-[5-(Metoximetil)-1,3,4-oxazol-2-il]ciclohexil}carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (199 mg, 0.55 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 62, para dar el compuesto del título como una mezcla con óxido de trifenilfosfina.

Paso 3

trans-4-[5-(Metoximetil)-1,3,4-oxazol-2-il]ciclohexanamina

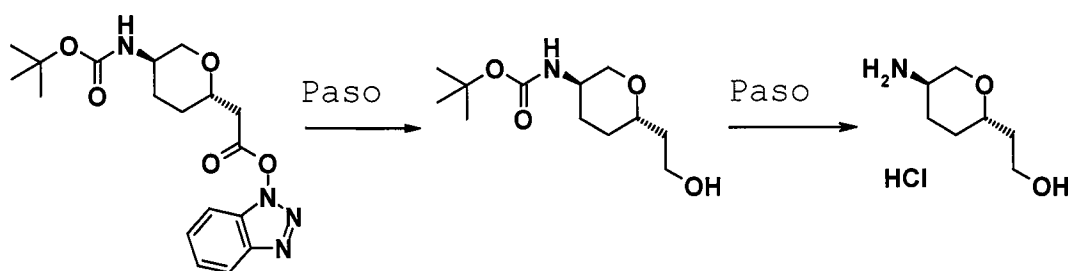
A una solución en metanol (8 ml) de la mezcla obtenida en el paso 2

379

anterior (399 mg) se le agregó paladio al 10% en carbón (200 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, seguido por extracción con ácido clorhídrico 1N. Subsiguientemente, la capa acuosa se hizo básica agregando solución de hidróxido de sodio 1N, seguido por extracción con cloroformo:metanol [5:1 (v/v)]. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 78 mg (67%) del compuesto del título como un aceite.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.22-1.36 (2H, m), 1.57-1.71 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.42 (3H, s), 4.62 (2H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 73



Paso 1

[(3R,6S)-6-(2-Hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

A una suspensión en tetrahidrofurano (5 ml) de hidruro de litio y aluminio (103 mg, 2.70 mmol) bajo enfriamiento con hielo se le agregó el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia67 (106 mg, 0.28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A

la mezcla de reacción se le agregó agua (0.1 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0.1 ml), en este orden, se le agregó más agua (0.1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después de filtración a través de celite, el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 10:0 (v/v)], para dar 15 mg (21%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.33 (1H, m), 1.44-1.54 (10H, m), 1.68-1.78 (3H, m), 2.07-2.09 (1H, m), 2.60 (1H, br s), 3.01 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.43-3.48 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.30 (1H, br s).

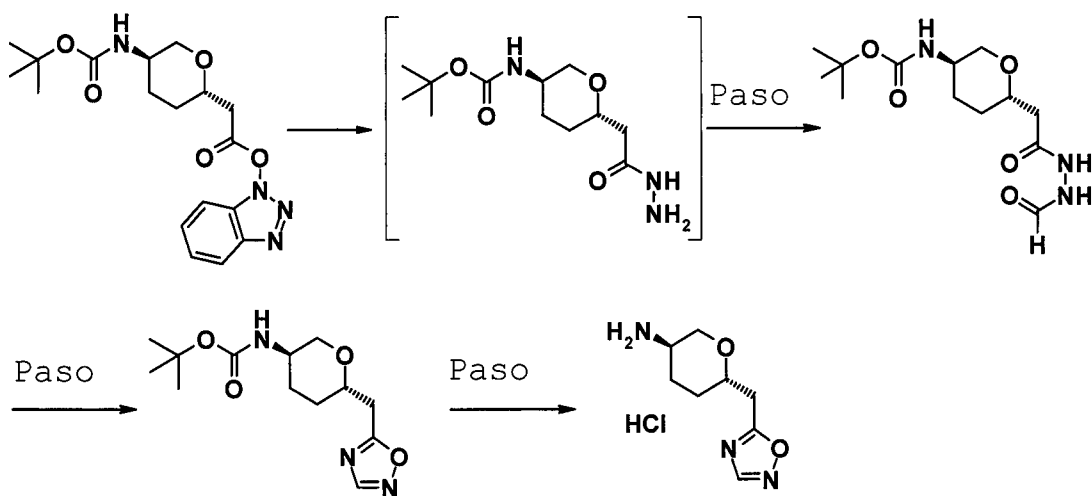
MS (FAB) m/z : 246 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahidro-2H-piran-2-il]etanol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (25 mg, 0.10 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto del título como un sólido.

EJEMPLO DE REFERENCIA 74



Paso 1

{(3R,6S)-6-[2-(2-Formilhidrazino)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-3-il}carbamato de ter-butilo

A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia 67 (397 mg, 1.10 mmol) se le agregó hidrazina monohidrato (0.06 ml, 1.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó ácido fórmico (0.09 ml, 2.40 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (461 mg, 2.40 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguido por extracción con cloroformo:2-propanol [3:1 (v/v)]. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 90:10 (v/v)], para dar 118 mg (37%) del compuesto del título como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.21-1.41 (11H, m), 1.69-1.72 (1H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 2.19-2.34 (2H, m), 2.92 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.28-3.33 (1H, m), 3.49-3.55 (1H, m), 3.74-3.71 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.97 (1H, s), 9.93 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 302 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

[(3R,6S)-6-(1,3,4-Oxazol-2-ilmetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (114 mg, 0.38 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 62, para dar 73 mg (68%) del compuesto del título como un sólido.

3B2

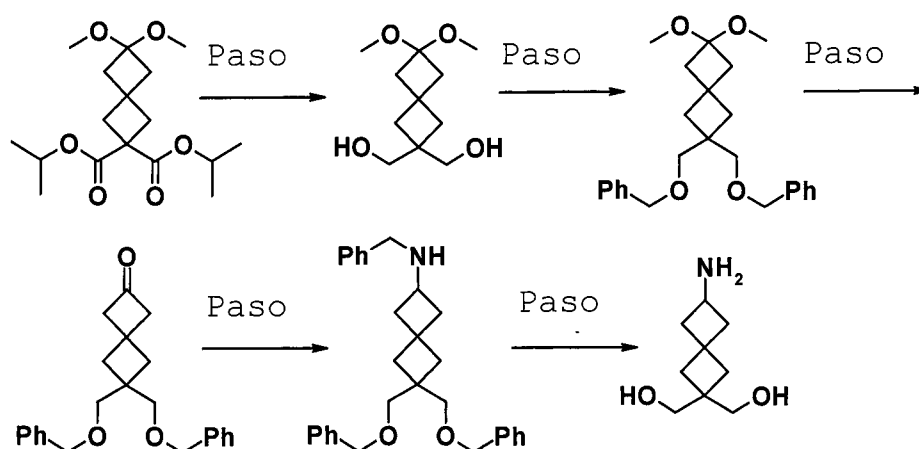
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.37 (1H, m), 1.43-1.58 (10H, m), 1.82-1.87 (1H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.98-3.15 (3H, m), 3.61-3.61 (1H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 4.24-4.24 (1H, m), 8.35 (1H, s).

Paso 3

(3R,6S)-6-(1,3,4-Oxazol-2-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-3-amina

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (73 mg, 0.26 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido.

EJEMPLO DE REFERENCIA 75



Paso 1

(6,6-Dimetoxiespiro[3.3]heptano-2,2-diil)dimetanol

El 6,6-dimetoxiespiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (5.60 g, 17.1 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 73, para dar 1.56 g (42%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92 (4H, s), 2.21 (5H, s), 2.36 (2H, br s), 3.12 (6H, s), 3.69 (4H, d, $J = 4.6$ Hz).

Paso 2

303

2,2-bis[(Benciloxi)metil]-6,6-dimetoxiespiro[3.3]heptano

A una solución en dimetilformamida (40 ml)/tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.56 g, 7.20 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó hidruro de sodio (755 mg, 17.3 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se le agregó bromuro de bencilo (2.06 ml, 17.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)], para dar 2.25 g (79%) del compuesto del título como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96 (4H, s), 2.12 (4H, s), 3.10 (6H, s), 3.43 (4H, s), 4.51 (4H, s), 7.26-7.32 (10H, m).

Paso 36,6-bis[(Benciloxi)metil]espiro[3.3]heptan-2-ona

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (2.25 g, 5.67 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo de referencia 21, para dar 1.70 g (86%) del compuesto del título como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.17 (4H, s), 3.01 (4H, s), 3.47 (4H, s), 4.52 (4H, s), 7.27-7.36 (10H, m).

Paso 4N-Bencil-6,6-bis[(benciloxi)metil]espiro[3.3]heptan-2-amina

A una solución en diclorometano (50 ml) del compuesto obtenido en el paso 3 anterior (1.70 g, 4.85 mmol) se le agregó bencilamina (1.06 ml, 9.70 mmol) y ácido acético (0.56 ml, 9.70 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo y luego se le agregó cianoborohidruro de

384

sodio (610 mg, 9.70 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, a la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 (v/v)], para dar 1.27 g (60%) del compuesto del título como un aceite.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (2H, br s), 1.67-1.69 (2H, m), 1.85 (2H, s), 1.93 (2H, s), 2.23-2.28 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.42 (4H, s), 3.65 (2H, s), 4.50 (4H, s), 7.21-7.38 (15H, m).

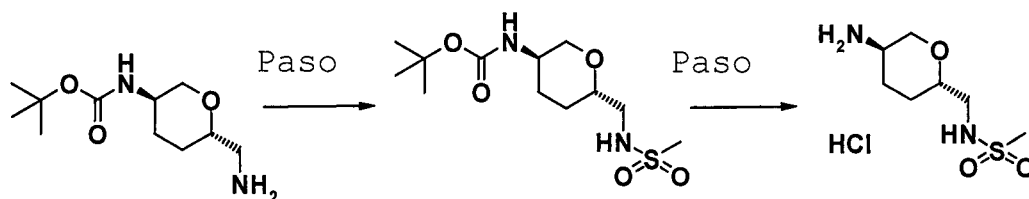
Paso 5

(6-Aminoespiro[3.3]heptano-2,2-diil)dimetanol

A una solución en etanol (30 ml) del compuesto obtenido en el paso 4 anterior (1.27 g, 2.88 mmol) se le agregó hidróxido de paladio al 20% (254 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 517 mg (99%) del compuesto del título como un aceite.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.86 (5H, m), 2.17-2.22 (2H, m), 3.15-3.17 (6H, m), 4.58 (4H, br s)

EJEMPLO DE REFERENCIA 76



Paso 1

1,5-Anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,6-tetradeso-6-[(metilsulfonil)amino]-D-eritro-hexitol

A una solución en diclorometano (4 ml) del compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 24 (101 mg, 0.44 mmol), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó trietilamina (0.12 ml, 0.88 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.05 ml, 0.67 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se le agregó agua, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 95:5 (v/v)], para dar 105 mg (77%) del compuesto del título como un sólido.

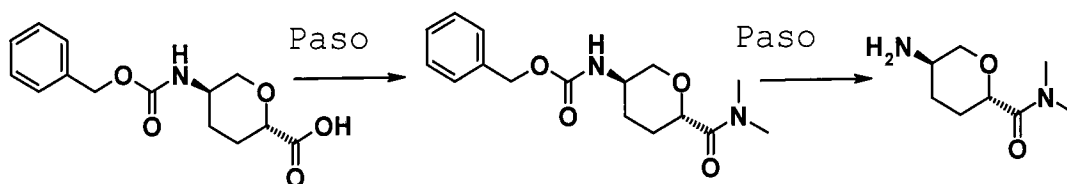
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.35 (1H, m), 1.44-1.51 (10H, m), 1.66-1.72 (1H, m), 2.09-2.12 (1H, m), 2.97-3.06 (5H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.58 (1H, br s), 4.06-4.10 (1H, m), 4.25 (1H, br s), 4.67 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 309 ($M + H$) $^+$.

Paso 2

2-Amino-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetradeso-6-[(metilsulfonil)amino]-D-eritro-hexitol

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (101 mg, 0.33 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar el compuesto del título como un sólido.

EJEMPLO DE REFERENCIA 77**Paso 1**

[(3R,6S)-6-(Dimetilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de bencilo

El compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia 18 (200 mg, 0.72 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (88 mg, 1.07 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 72, para dar 177 mg (81%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (1H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.19-2.21 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.15-3.18 (1H, m), 3.72-3.75 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J = 9.8, 2.4 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 11.0, 4.3 Hz), 4.64-4.66 (1H, m), 5.09 (2H, br s), 7.30-7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 307 (M + H)⁺.

Paso 2

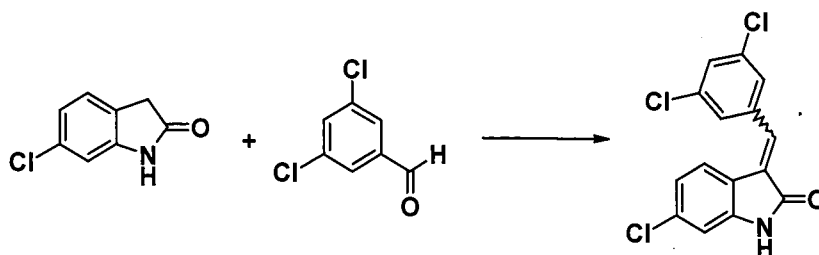
(2S,5R)-5-Amino-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (177 mg, 0.58 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 3 del ejemplo de referencia 2, para dar 99 mg (99%) del compuesto del título como un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22-1.35 (1H, m), 1.75-2.17 (5H, m), 2.93 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.98-4.04 (2H, m).

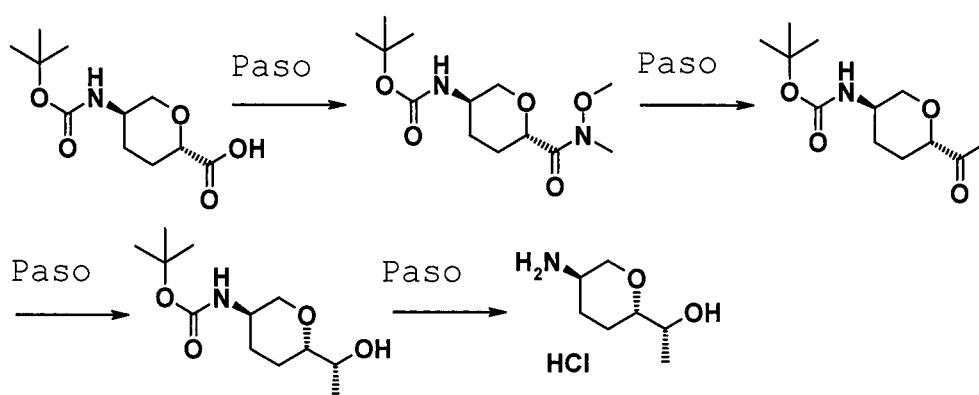
MS (ESI) m/z: 173 (M + H)⁺.

307

EJEMPLO DE REFERENCIA 78**(3E/Z)-6-Cloro-3-(3,5-diclorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona**

El 3,5-diclorobenzaldehído (3.50 g, 20.0 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4 para dar 2.60 g (40%) del compuesto del título como un sólido:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 6.90 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.73 (3H, s), 10.83 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 79**Paso 1**

{(3R,6S)-6-[Metoxi(metil)carbamoil]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18

(70.0 g, 0.29 mol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (34.0 g, 0.35 mol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 61.0 g (73%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.50 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.77-1.93 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.67-3.72 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.20 (2H, dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz), 4.39 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 233 ($M-55$) $^+$.

Paso 2

[(3R,6S)-6-Acetil tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

A una solución en tetrahidrofurano (600 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (61.0 g, 0.21 mol) bajo enfriamiento con hielo, se le agregó a gotas bajo una atmósfera de nitrógeno una solución de bromuro de metilmagnesio/éter dietílico (3.0 mol/l, 176 ml, 0.53 mol) y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua (200 ml) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla resultante se agitó y luego se le agregó solución saturada de cloruro de amonio (100 ml), seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)], para dar 38 g (75%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.40 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.48-1.56 (1H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.06 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.61-3.65 (1H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz), 4.15 (1H, ddd, $J = 10.6, 5.0, 2.0$ Hz), 4.30 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 266 ($M + \text{Na}$) $^+$.

Paso 3

1,5-Anhidro-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,3,4,7-tetradesoxi-D-ribo-heptitol

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (20.0 g, 82.0 mmol) se suspendió en una solución amortiguadora de fosfato 0.1 mol/l (pH 6.4; 200 ml) y se le agregó dinucleótido de nicotinamida y adenina (forma oxidada) (133 mg, 0.20 mmol), formiato de amonio (1.26 g, 19.7 mmol), cloruro de magnesio (19 mg, 0.20 mmol) y alcohol isopropílico (10 ml). Subsiguientemente se le agregó a gotas solución amortiguadora de fosfato 0.1 mol/l (pH 6.4, 10 ml) del kit Chiralscreen-OH E039 (Daicel Corp.) (1.0 g), y luego la mezcla resultante se agitó a 30°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le agregó sulfóxido de dimetilo (8 ml), alcohol isopropílico (2 ml) y solución amortiguadora de fosfato 0.1 mol/l (20 ml); luego se agregó ácido fórmico a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 6.2-6.4, y la mezcla resultante se agitó a 37°C por 8 horas. Después de extracción con acetato de etilo, el material insoluble se separó por filtración a través de celite, el filtrado se lavó dos veces con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 (v/v)], para dar 17.9 g (89%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.26 (1H, ddd, $J = 24.7, 12.4, 4.1$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.50-1.60 (1H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 3.02 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.14-3.19 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 4.11 (1H, dq, $J = 10.6, 2.3$ Hz), 4.21-4.26 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 268 ($M + \text{Na}$) $^+$.

Paso 4

Clorhidrato de 2-amino-1,5-anhidro-2,3,4,7-tetradesoxi-D-ribo-heptitol

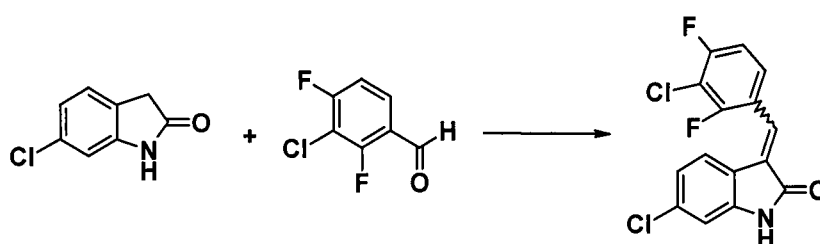
390

El compuesto obtenido en el paso 3 anterior (17.5 g, 71.0 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 12.6 g (98%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.21-1.33 (1H, m), 1.44-1.55 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.91-2.95 (1H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.24 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.40-3.45 (1H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.63 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 146 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 80

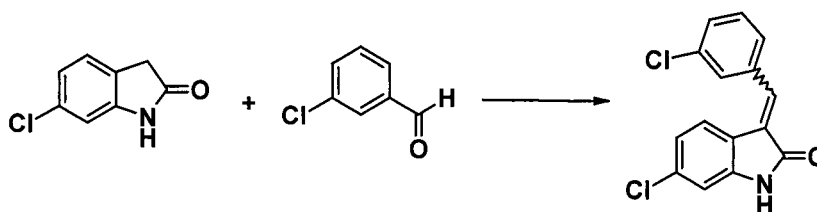


(3E/Z)-6-Cloro-3-(3-cloro-2,4-difluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El 3-cloro-2,4-difluorobenzaldehído (4.90 g, 44.9 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4, para dar 8.03 g (56%) del compuesto del título como un sólido.

MS (APCI) m/z : 326 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 81

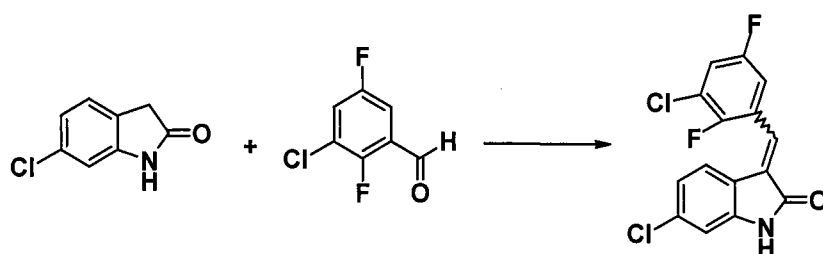


(3E/Z)-6-Cloro-3-(3-clorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

La 6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1.67 g, 10.0 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4, para dar 760 mg (26%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.55-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.65-7.69 (1H, m), 7.74 (1H, s), 10.82 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 82



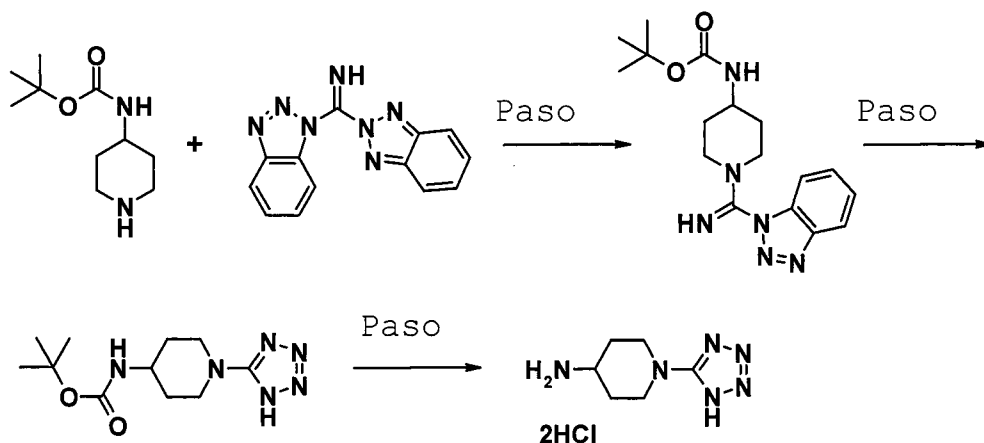
(3E/Z)-6-Cloro-3-(3-cloro-2,5-difluorobenciliden)-1,3-dihidro-2H-indol-

2-ona

El 3-cloro-2,5-difluorobenzaldehído (6.00 g, 22.0 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el ejemplo de referencia 4, para dar 2.46 g (34%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.87-7.10 (2H, m), 7.14-9.17 (4H, m), 10.89-10.96 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 83



Paso 1

{1-[1H-Benzotriazol-1-il(imino)metil]piperidin-4-il}carbamato de ter-butilo

A una solución en diclorometano (150 ml) de 1-(1H-benzotriazol-1-il)-1-(2H-benzotriazol-2-il)metanamina (*J. Org. Chem.* 2000, 65, 8080; y *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4941) (10.0 g, 37.9 mmol), se le agregó a gotas una solución en diclorometano (50 ml) de piperidin-4-ilcarbamato de ter-butilo (7.50 g, 37.9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio al 10%, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 10.6 g (81%) del compuesto del título como un aceite.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.57-1.62 (2H, m), 2.04 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.05-3.12 (2H, m), 3.71 (3H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.53 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.46 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

Paso 2

[1-(1H-Tetrazol-5-il)piperidin-4-il]carbamato de ter-butilo

A una solución en cloroformo (300 ml) del compuesto obtenido en el paso 1 anterior (10.6 g, 30.7 mmol) se le agregó azida de sodio (2.00 g, 30.7 mmol) y ácido acético (1.70 ml, 30.7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 30:1 $\rightarrow$ 10:1 (v/v)], para dar 8.20 g (94%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.56-1.44 (11H, m), 1.96-1.92 (2H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 3.57 (1H, s), 3.84-3.81 (2H, m).

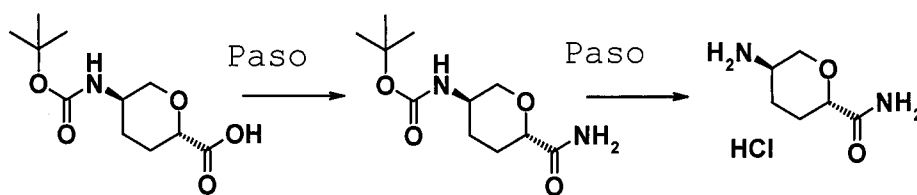
Paso 3

Diclorhidrato de 1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-amina

El compuesto obtenido en el paso 2 anterior (8.20 g, 28.6 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 6.90 g (92%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57 (2H, ddd, $J = 24.2, 12.3, 4.0$ Hz), 1.98 (2H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.09 (2H, td, $J = 12.8, 2.0$ Hz), 3.25 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.93 (2H, d, $J = 13.3$ Hz), 8.30 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 84



Paso 1

[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de ter-butilo

El mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 18 (2.54 g, 10.3 mmol) y cloruro de amonio (1.07 g, 20.0 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el paso 2 del ejemplo 12, para dar 1.83 g (75%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (1H, ddd, $J = 24.7, 12.7, 3.9$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.53-1.63 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.23 (1H, dq, $J = 13.6, 3.3$ Hz), 3.06 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 3.58-3.67 (1H, m), 3.74 (1H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz), 4.14-4.20 (1H, m), 4.29 (1H, br s), 5.37 (1H, br s), 6.47 (1H, br s).

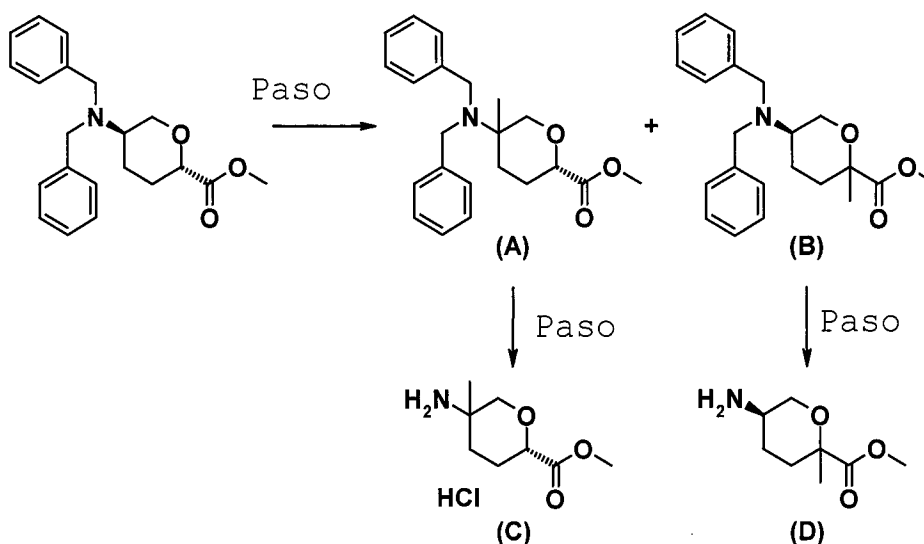
MS (ESI) m/z : 267 ($M + \text{Na}$) $^+$.

Paso 2Clorhidrato de (2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

El compuesto obtenido en el paso 1 anterior (1.82 g, 7.45 mmol) se usó como material inicial y se trató del mismo modo que en el paso 1 del ejemplo de referencia 2, para dar 1.31 g (97%) del compuesto del título como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.39-1.48 (1H, m), 1.57 (1H, ddd, $J = 23.8, 12.5, 3.9$ Hz), 1.95-2.01 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.67 (1H, dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz), 4.03-4.08 (1H, m), 7.12 (2H, s), 7.20 (2H, s).

MS (ESI) m/z : 145 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 85Paso 1

2,6-Anhidro-3,4,5-tridesoxi-5-(dibencilamino)-5-metil-L-glicero-hexonato de metilo (A) y 2,6-Anhidro-3,4,5-tridesoxi-5-(dibencilamino)-2-metil-L-glicero-hexonato de metilo (B)

A una solución en tetrahidrofurano (70 ml) del mismo material inicial del paso 1 del ejemplo de referencia 5 (6.20 g, 18.0 mmol) y triamida de ácido

hexametilfosfórico (6.40 ml, 36.0 mmol), a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó a gotas una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio /tetrahidrofurano (1.0 mol/l, 37 ml, 37.0 mmol), y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriar a -78°C nuevamente, se le agregó a gotas yoduro de metilo (5.6 ml, 90.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 93:7 (v/v)], para dar una mezcla de los compuestos A y B. La mezcla obtenida se fraccionó y purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALCEL OD-H, n-hexano:etanol = 90:10 (v/v)], para dar 1.10 g (17%) del compuesto del título A como un aceite. El residuo se fraccionó y purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IC, n-hexano:etanol = 90:10 (v/v)], para dar 299 mg (5%) del compuesto del título B como un aceite.

Compuesto A:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (3H, s), 1.36-1.55 (2H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.36 (1H, dt, $J = 13.1, 3.2$ Hz), 2.75-2.82 (1H, m), 3.56 (1H, t, $J = 11.3$ Hz), 3.58 (2H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.65 (2H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.87 (1H, dq, $J = 11.4, 2.2$ Hz), 7.19-7.36 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 354 ($M + H$) $^+$.

Compuesto B:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, s), 1.76-1.92 (4H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 3.67 (2H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.73-3.78 (3H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.26-7.35 (8H, m).

MS (ESI) m/z: 354 (M + H)⁺.

Paso 2

Clorhidrato de 5-amino-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-5-metil-L-glicero-hexonato de metilo (C)

A una solución en metanol (20 ml) del compuesto A obtenido en el paso 1 anterior (1.10 g, 3.11 mmol) se le agregó una solución de ácido clorhídrico 4N /dioxano (2 ml) y se le agregó paladio al 10% en carbón (200 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se le agregó hidróxido de paladio al 20% en carbón (200 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 703 mg (100%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27 (3H, s), 1.39-1.54 (2H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.41 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.69 (3H, s), 3.83-3.89 (1H, m), 8.17 (2H, br s).

MS (ESI) m/z: 174 (M + H)⁺.

Paso 3

5-Amino-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-2-metil-L-glicero-hexonato de metilo (D)

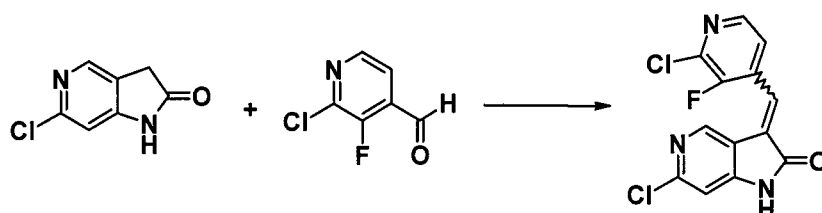
A una solución en metanol (6 ml) del compuesto B obtenido en el paso 1 anterior (295 mg, 0.83 mmol) se le agregó hidróxido de paladio al 20% en carbón (200 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 119 mg (83%) del compuesto del título como un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.29 (3H, s), 1.55-1.66 (2H, m),

1.73-1.80 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.84-2.87 (1H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.60 (1H, dd, J = 12.4, 2.7 Hz), 3.65 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 174 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 86



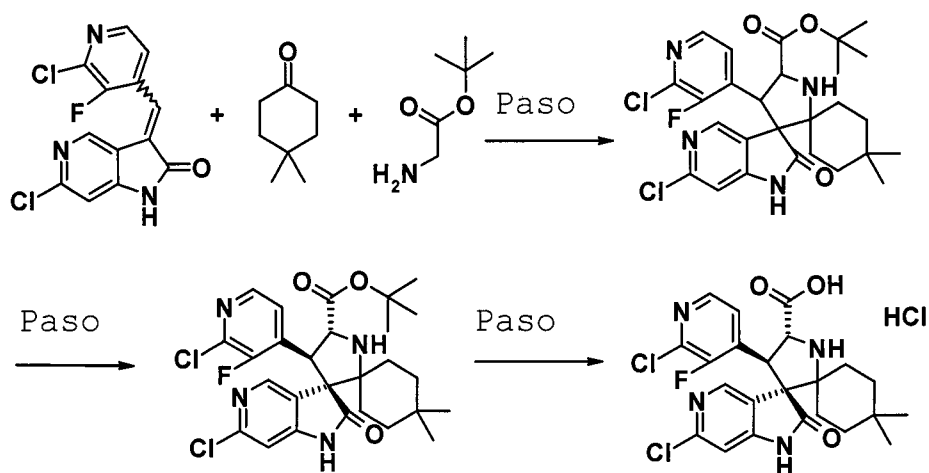
(3E/Z)-6-Cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-c]pirrolidin-2-ona

La 6-cloro-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-c]pirrolidin-2-ona (7.00 g, 41.5 mmol) y 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído monohidrato (7.37 g, 41.5 mmol) se usaron como materiales iniciales y se trataron del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, para dar 5.17 g (40%) del compuesto del título como un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.00 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.84 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.10 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 4.6 Hz), 11.47 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 310 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 87



Paso 1

6''-Cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-1',2''(1''H)-diona

A una solución en tolueno (30 ml) de éster ter-butilico de glicina (467 mg, 3.56 mmol) y 4,4-dimetilciclohexanona (449 mg, 3.56 mmol), se le agregó trietilamina (0.50 ml, 3.56 mmol) y tamices moleculares de 4A (polvo) (1.34 g) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1.5 horas. El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 86 (1.00 g, 3.23 mmol) se le agregó a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó más éster ter-butilico de glicina (106 mg, 0.81 mmol) y 4,4-dimetilciclohexanona (102 mg, 0.81 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 24 horas. Después de enfriar, el material insoluble se separó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 100:0 → 0:100 (v/v)], para dar 613 mg (35%) de la mezcla del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 549 (M + H)⁺.

Paso 2

(3'S,4'R,7'S,8'S,8a'R)-6''-Cloro-8'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-3',4'-difenil-3',4',8',8a'-tetrahidro-1'H-diespiro[ciclohexano-1,6'-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-1',2''(1''H)-diona

La mezcla de isómeros (480 mg) obtenida en el paso 1 anterior se fraccionó y purificó por cromatografía de líquidos en una columna quiral [condiciones del fraccionamiento: CHIRALPAK IA, n-hexano:tetrahidrofurano:etanol = 85:15:5 (v/v)], para dar 187 mg (39%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.70 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 1.87 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.20 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 12.8, 2.7$ Hz), 3.70 (1H, s), 3.81 (1H, q, $J = 9.2$ Hz), 3.93 (1H, q, $J = 9.2$ Hz), 4.09-4.22 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.54-4.78 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.44-7.48 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 549 ($M + H$) $^+$.

Paso 3

Clorhidrato del ácido 6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-pirrolo[3,2-c]piridin]-5'-carboxílico

Al compuesto obtenido en el paso 2 anterior (150 mg, 0.27 mmol) bajo enfriamiento con hielo se le agregó ácido clorhídrico concentrado (1.12 ml, 13.7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 137 mg (94%) del compuesto del título como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.79 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.39-1.66 (4H, m), 1.87-2.12 (3H, m), 2.50 (1H, dd, $J = 14.2, 3.2$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.67 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 493 ($M + H$) $^+$.



EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1

Polvo

Usando una mezcladora, se pueden mezclar 5 g del compuesto del ejemplo 1, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz, para producir un polvo.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2

Granulado

Se mezclan 5 g del compuesto del ejemplo 5, 895 g de lactosa y 100 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; luego se le agregan 300 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 10% y la mezcla resultante se amasa. Este producto se puede granular usando un granulador de extrusión y se seca para producir un granulado.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3

Tableta

Usando una mezcladora se pueden mezclar 5 g del compuesto del ejemplo 12, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio, y luego se comprime en una máquina tableteadora para producir tabletas.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Prueba de unión Mdm2/p53

Se prepararon diluciones de proteína que contenían 6.25 nM de cada proteína, His-p53 (proteína de fusión de una proteína p53 parcial que tiene aminoácidos de p53 en las posiciones 1 a 132, con una proteína de histidina) y GST-Mdm2 (proteína de fusión de una proteína Mdm2 parcial que tiene aminoácidos de Mdm2 en las posiciones 25 a 108 y un residuo de leucina 33 sustituido por ácido glutámico, con glutatión transferasa), usando una solución amortiguadora de proteína (20 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.1% BSA). Esta dilución de proteína se agregó a una placa de 384 pocillos en una cantidad de 8 µl/pocillo (NBC de 384 pocillos de volumen bajo, Corning Inc., No. catálogo 3676).

Posteriormente, un compuesto de prueba se diluyó con DMSO para producir una solución amortiguadora de proteína que contenía dilución al 10%, y esta solución amortiguadora se agregó a la placa en una cantidad de 4 µl/pocillo.

Subsiguientemente, se preparó una solución que contenía anticuerpo anti-His marcado con XL665 (anticuerpo monoclonal anti-6HIS HTRG marcado con XL665 (No. catálogo 61HISXLB), Schering/Cisbio Bioassays) y un anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) (anticuerpo monoclonal anti-GST HTRF marcado con criptato de europio, Schering/Cisbio Bioassays, No. catálogo 61GSTKLB), a concentraciones de 2.5 µg/ml y 0.325 µg/ml, respectivamente, usando una solución amortiguadora de dilución de anticuerpo (20 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.1% BSA, 0.5 M KF). Estas diluciones se agregaron en una cantidad de 8 µl/pocillo (volumen total de la solución de reacción: 20 µl/pocillo). Luego la placa se dejó reposar 1 hora a 25 °C.

Se midió la fluorescencia de resolución en el tiempo a 620 y 665 nm,

a una longitud de onda de excitación de 320 nm, usando una lectora de placa (ARVOsx, PerkinElmer Co., Ltd., o PHERAstar, BMG LABTECH). La relación (R) se calculó usando los valores medidos (RFU 620 nm y RFU 665 nm) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$R = (\text{RFU } 665 \text{ nm} - \text{BI} - \text{C} \times \text{RFU } 620 \text{ nm}) / \text{RFU } 620 \text{ nm}$$

BI: valor medido a 665 nm de la solución de reacción (solo cada solución amortiguadora) no suplementada con proteína, el compuesto y los anticuerpos

$$C (\text{factor de corrección}) = (A - \text{BI}) / D$$

A y D: cada valor medido a 665 nm y 620 nm de la solución de reacción suplementada solo con solución de anticuerpo anti-GST marcado con Eu.

El valor de R calculado del pocillo suplementado con His-p53, GST-Mdm2, el compuesto de prueba, y cada anticuerpo, fue definido como R(muestra). El valor de R calculado del pocillo suplementado con His-p53, GST-Mdm2, y cada anticuerpo, pero sin el compuesto de prueba, fue definido como R(control). El valor de R calculado del pocillo suplementado con GST-Mdm2, el compuesto de prueba, y cada anticuerpo, pero sin His-p53, fue definido como R(fondo). Se calculó T/C de la fórmula que se muestra abajo. Se calculó el valor de CI_{50} de la unión Mdm2/p53 por medio de ajuste sigmoide. Los resultados se muestran en el cuadro 1.

$$\text{T/C} = (\text{R(muestra)} - \text{R(fondo)}) / (\text{R(control)} - \text{R(fondo)})$$

El valor de CI_{50} del compuesto de cada ejemplo fue de la siguiente manera:

$0.001 \leq \text{CI}_{50} (\mu\text{M}) < 0.05$: Ejemplos Nos. 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 36, 38, 40, 41, 42, 44, 46, 48, 49, 53, 55, 56, 57, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 89, 90, 92, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116,

117, 118, 119, 120, 122, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 134, 136, 139, 141, 142, 144, 146, 148, 150, 151, 152, 153, 156, 158, 167, 172, 174, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193.

$0.05 \leq CI_{50} (\mu M) < 0.1$: Ejemplos Nos. 1, 2, 5, 10, 15, 17, 18, 19, 22, 24, 26, 31, 32, 35, 37, 39, 45, 47, 50, 51, 52, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 73, 74, 79, 80, 84, 88, 91, 93, 94, 95, 96, 98, 112, 121, 123, 131, 132, 133, 137, 138, 140, 143, 145, 147, 149, 154, 155, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 166, 169, 170, 171, 173, 175, 177, 183, 184, 190.

$0.1 \leq CI_{50} (\mu M) < 0.5$: Ejemplos Nos. 4, 14, 43, 135, 164, 168.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Prueba de inhibición del crecimiento celular

Se realizó una prueba de inhibición del crecimiento celular usando la línea de células derivadas de cáncer de pulmón humano NCI-H460 que tiene p53 de tipo silvestre.

Las células NCI-H460 se suspendieron en un medio (medio RPMI1640 que contiene 10% de suero bovino fetal) y la suspensión se inoculó en una placa multipocillos de 96 pocillos. Un compuesto de prueba se disolvió en DMSO y esta solución se diluyó con medio, para preparar una solución de muestra (concentración de DMSO: 1% o menor). El día siguiente de la inoculación se agregó medio no suplementado con el compuesto de prueba o la solución de muestra, en una cantidad de 50 μ l/pocillo. La prueba de MTT se hizo inmediatamente después de agregar el medio en una cantidad de 50 μ l el día siguiente de la inoculación de las células, y después la solución de muestra o el medio se agregaron a las células, seguido por cultivo a 37 °C por 3 días en una atmósfera de 5% de CO₂. La prueba de MTT se hizo como se muestra abajo.

Se preparó una solución de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, Sigma-Aldrich Co., M-2128) a 5 mg/ml, usando una solución amortiguadora de fosfato (solución salina amortiguadora de fosfato de Dulbecco). Esta solución de MTT se agregó en una cantidad de 20 µl/pocillo. Luego la placa se cultivó a 37 °C por 4 horas en una atmósfera de 5% de CO₂. La placa se centrifugó a 1200 rpm por 5 minutos y luego el sobrenadante del cultivo se separó por aspiración usando un despachador. Se agregó DMSO en una cantidad de 150 µl/pocillo para disolver el formazán generado. La placa se agitó usando un mezclador de placa para desarrollo uniforme del color de cada pocillo. Se midió la absorbancia de cada pocillo bajo condiciones de DO 540 nm y 660 nm de referencia usando una lectora de placa (SpectraMax PLUS384, Molecular Devices, CA, USA).

El valor de DO medido el día de la adición de la solución de muestra se definió como S. El valor de DO medido tres días después de la adición de la solución de muestra se definió como T. El valor de DO medido tres días después de la adición de la dilución de DMSO se definió como C. La T/C (%) se determinó en cada concentración de acuerdo con la fórmula de cálculo mostrada abajo para preparar una curva de dosis-respuesta, de la que se calculó la concentración de 50% de inhibición de crecimiento (valor IC₅₀).

$$T/C (\%) = (T-S) / (C-S) \times 100$$

Los valores de IC₅₀ de los compuestos de los ejemplos sometidos a esta prueba fueron los siguientes:

IC₅₀ (µM) < 0.1: Ejemplos Nos. 20, 31, 35, 70, 99, 100, 110, 113, 116, 156, 160, 182.

0.1 ≤ IC₅₀ (µM) < 0.5: Ejemplos Nos. 1, 8, 13, 16, 17, 18, 23, 24, 32, 34, 38, 51, 57, 67, 69, 77, 88, 90, 93, 94, 96, 97, 107, 109, 111, 112, 115, 117, 154, 161, 162, 183, 184, 185, 188, 191.

$0.5 \leq IC_{50} (\mu M) < 1.0$: Ejemplos Nos. 3, 7, 11, 14, 25, 26, 40, 47, 53, 54, 108, 114.

$1.0 \leq IC_{50} (\mu M) < 5.0$: Ejemplos Nos. 2, 4, 5, 6, 28, 29, 30, 164, 179, 180, 186.

$5.0 < IC_{50} (\mu M)$: Ejemplo No. 174

Ejemplo de prueba 3

Prueba de actividad antitumoral

Una línea de células de osteosarcoma humano SJSA-1 o SJSA-1-RE (células en las que un gen reportero de p53 se incorpora en SJSA-1) se trasplanta subcutáneamente en ratones sin pelo (BALB/C-nu/nu SLC, machos, Japan SLC, Inc.). En el momento en el que el tamaño del tumor alcanza aproximadamente 100 a 200 mm³, los ratones se dividen en grupos (6 ratones/grupo). Un compuesto de prueba se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0.5% y se administró oralmente dos veces al día a una dosis de 50 mg/kg, una vez al día a una dosis de 50 mg/kg, o una vez al día a una dosis de 25 mg/kg por 4 días consecutivos. Después de un descanso de fármaco de 2 días, los ratones se disecaron, los tumores se extirparon y luego se midieron sus pesos.

El efecto antitumoral (IR (%)) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$IR (\%) = [1 - (\text{peso promedio del tumor del grupo que recibió el compuesto} / \text{peso promedio del tumor del grupo de control no tratado})] \times 100$$

EJEMPLO DE PRUEBA 4

Prueba de estabilidad metabólica

A 100 µl de una solución de reacción que contenía 100 mM de solución amortiguadora de fosfato (pH 7.4), 30 mM de glucosa 6-fosfato, 10 mM de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 3 unidades/ml glucosa 6-fosfato 1-deshidrogenasa y 0.3 a 1.5 mgP/ml de microsomas hepáticos humanos, se le agregaron 100 µl de solución amortiguadora de fosfato 100 mM (pH 7.4) que contenía 3 µM de compuesto de prueba, y la mezcla se incubó a 37 °C por 20 minutos. Después se agregaron 70 µl de solución amortiguadora de fosfato 100 mM (pH 7.4) que contenía NADP^+ 3 mM, y la mezcla se incubó a 37 °C por 30 minutos para realizar una prueba de metabolismo microsomal. El compuesto se cuantificó por medio del método del estándar interno usando un espectrómetro de masa de cuadrupolo conectado con un aparato de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. La estabilidad metabólica (porcentaje residual del compuesto: MS%) se determinó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{MS (humano) (\%)} = (\text{relación del área pico del compuesto de prueba después de la adición de } \text{NADP}^+ \text{ e incubación por 30 minutos}) / (\text{relación del área pico del compuesto de prueba antes de la adición de } \text{NADP}^+) \times 100.$$

(relación del área pico: área pico del compuesto de prueba dividida entre la de la sustancia estándar interna).

De los compuestos de los ejemplos sometidos a esta prueba los siguientes compuestos exhibieron MS% de 30 o más:

$70 \leq \text{MS\%} \leq 100$: Ejemplos Nos. 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 51, 53, 54, 56, 57, 60, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 76, 77, 79, 84, 85, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 98, 103, 106, 107, 108, 109, 110, 122, 123, 124, 125, 126, 149, 151, 156, 157,

158, 159, 163, 164, 165.

$50 \leq \text{MS\%} < 70$: Ejemplos Nos. 5, 32, 35, 37, 47, 48, 55, 59, 68, 71,
99, 128, 155.

$30 \leq \text{MS\%} < 50$: Ejemplos Nos. 7, 19, 26, 52, 62, 66, 100, 101, 127,
153.

NOVEDAD DE LA INVENCION

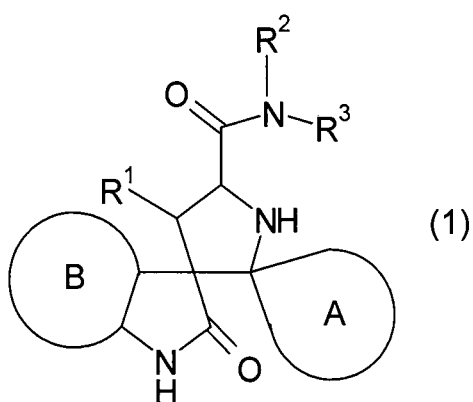
REIVINDICACIONES

1.- Acido (2S,5R)-5-({[(3'R,4'S,5'R)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiesspiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidin-3',3''-indol]-5'-il]carbonil}amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico.

2.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se provee un compuesto novedoso que inhibe la interacción entre la proteína doble diminuta murina 2 (Mdm2) y la proteína p53, y exhibe actividad antitumoral; la presente invención provee un derivado de diespiropirrolidina representado por la fórmula (1) siguiente, que tiene varios sustituyentes, que inhibe la interacción entre la proteína Mdm2 y la proteína p53 y exhibe actividad antitumoral, en donde R^1 , R^2 , R^3 , el anillo A y el anillo B de la fórmula (1), respectivamente, tienen los mismos significados definidos en la especificación.



Notaría
Sexta

6

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

BOGOTÁ, D.C. 10 de mayo de 2000

Señor

Presente

Por medio de la presente se le informa que el día 10 de mayo de 2000 se celebró la reunión ordinaria de la Junta Directiva de la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, D.C., en la cual se aprobó el acta de la reunión anterior, se eligió a los miembros de la Junta Directiva para el periodo 2000-2001, y se aprobó el presupuesto para el año 2000.

Atentamente,

Notario



AMPARO QUINTERO ARTURO

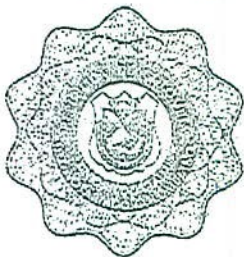
NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

7 700004 335964

1



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - -1039 - - -

- - - - -MIL TREINTA Y NUEVE - - - - -

DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C. - - - - -

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL y REVOCATORIA - - - - -

DE: CAVELIER ABOGADOS - - - - -

A: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO
CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE
CHAVARRO ARIZTIZABAL - - - - -

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO /
QUINTERO ARTURO / Notaria sexta (6a.) - - - de éste círculo notarial, se otorgó la
presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: - - -

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor CARLOS
ALBERTO GALLÓN GIRALDO, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado,
identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo: - - -

ESTIPULACIONES: - - - - -

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad
denominada CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. - - - - -

SEGUNDA: Que DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, sociedad constituida y
existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, designó a CAVELIER ABOGADOS como su
representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar
apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de
representación que se protocoliza. - - - - -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de CAVELIER
ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por DAIICHI SANKYO
COMPANY, LIMITED, confiere poder a los abogados LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,
T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de
Usaquen, NIDIA OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73:366, identificada con cédula de
ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, OSCAR FERNANDO CORREA

BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO.- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 02 de Noviembre de 2009 ----- por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, documento que está debidamente

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SICH
CALLE 44 N° 70-5
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (firmados), the undersigned

DAICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s)
en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NITF 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o judiciales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia de las, administrativas, conciliación administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconjuntos, como agentes oficiales, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir,

CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogotá Circuit, domiciled in Bogotá D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or judicial authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervenor ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the



renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Asimismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder si otorgado en el momento que considere pertinente. La representación en todo caso podrá otorgarse por escrito o por medio de agentes oficiales.

power of attorney granted hereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd day of November, 2009

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe, ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Consulado de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente al documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Consulado de Colombia en caso contrario.

Nota:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

CAVELIER ABOGADOS



NOTARIAL CERTIFICATE

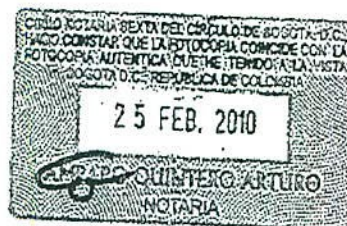
Registration No 1755

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kazuo Sato, General Manager, Intellectual Property of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

NOV - 2 2009



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



63

平成21年登録第
証

755号
証

囑託人第一三共株式会社知的財産部長佐藤一雄の代理人城野喬は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成21年 11 月 2 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号

東京法務局所属

公証人
Notary

満田忠寿
TADAHIKO MITSUDA



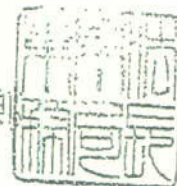
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成21年 11 月 2 日

東京法務局長

山崎 誠一郎



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo

6. NOV - 2 2009

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 09- NO 002049

9. Seal/stamp:

10. Signature

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



494

1

TRADUCCIÓN OFICIAL 342/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
REALIZADA POR EDUARDO CALADO MOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976
EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y
DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED. DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHOMBASHI HONCHO, CHUO-KU,
TOKIO 103-8426, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS
RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A CAVELIER ABOGADOS.
DADO Y FIRMADO HOY 2 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN TOKIO POR KASUO
SATO, GERENTE GENERAL, PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMA:
ILEGIBLE.

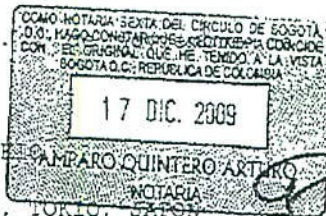
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO NO 1755

Por la presente certifico que la firma sobre el documento
precedente es la firma genuina y auténtica de KASUO SATO,
gerente general, Propiedad Intelectual de DAIICHI SANKYO
COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y existente de
conformidad con las leyes del Japón, quien ha presentado
prueba suficiente de su poder para firmar dicho documento a
nombre de la sociedad arriba mencionada.

2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TORO CAMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Edwards C.



2. Este documento público ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA
3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de TOKIO.
4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO
 6. el 2 de noviembre de 2009
 7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
 8. 09- No. 002049
 9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN
 10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
- COLO-15869-841-017-8
- ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G
- Bogotá, 14 de diciembre de 2009.

Edwards Calado

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
150539
Edwards Calado
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA





01



* 8 5 2 2 6 8 8 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).--

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

COMO NOTARIA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA ASOCIACIÓN DE ABOGADOS DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 15 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ASISTENCIA PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568



01



* 8 5 2 2 6 8 2 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 2 de 3

NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTAN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO)



C.C. 000000019066425

NOMBRE

IDENTIFICATION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (PON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICATION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE REVISIÓN POR PARTE DE LA SUPERINTENDENCIA DE REGISTRO Y CATASTRO.

COMO NOTARIA SEÑALA DEL CACAO DE BOGOTA
D.C. SE CONSIDERA UN DOCUMENTO PLACADO
CON EL ORIGINAL QUE LE TENGO A LA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

EL PR
* 25 FEB. 2010

ESTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

* * *

* * *

SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO.

[illegible]

417



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 3 de 3

VALOR : \$ 3,500

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

Esteban Q



46

*** NO ES VALIDO POR ESTA CARA ***

413



legalizado _____

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en

consecuencia revoca la escritura número seis mil setecientos noventa y seis (6796) del diecisiete (17) de Diciembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaría. _____

_____ **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** _____

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA _____

DERECHOS NOTARIALES: \$ 85.720.00 - - - - -

IVA 16% \$ 22.486.00 - - - - -

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: _____

7-700004-335964 - 7-700004-335957 / - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO
C.C. 19.066.424 BK
TEL 347 3611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS

AMPARO QUINTERO ARTURO /
NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.



63

T1063/10.PG.ANGELIK

ARTÍCULO EN LECUVA, Y LA 2006 POR FAVOR EDITORIAL LTDA. - ME 830 622 8003

ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO
GOBIERNO DE PUERTO RICO

NOTA QUE DEBE SER CONSIDERADA AL PREPARAR EN LAS VARIAS EMBARCACIONES
EN LAS MARGENES DE LA C-2828 DE NOTAS DE RECONOCIMIENTO
NACIONALIDAD DE LA PERSONA POR LA QUE SE PREPARA EL DOCUMENTO

ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO

ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO

ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

419



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0041725

Bogotá D.C., Abril 16 de 2015 - 11:13:46

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	38696	09/04/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	38711	09/04/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	38712	09/04/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40707	14/04/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40708	14/04/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40710	14/04/2015	5.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	41003	14/04/2015	435.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	41004	14/04/2015	5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-240487-00007-0000
Fecha: 2015-04-17 16:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 420

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-086427-00000-0000
Fecha: 2015-04-17 16:23:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 420

COLO-15869-841-052-5

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

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

Abril 16 de 2015 - 11:13:49

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

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

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

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-240487- -00007-0000
 Fecha: 2015-04-17 16:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 851 DIVISIONAL Folios: 420

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-086427- -00000-0000
 Fecha: 2015-04-17 16:23:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 420