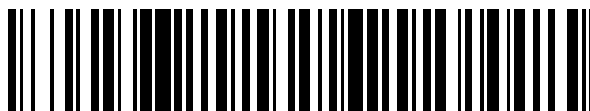


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 266**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2010 E 10766012 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2486042**

54 Título: **Heterociclos bicíclicos y su utilización como antagonistas del receptor CCR2**

30 Prioridad:

07.10.2009 EP 09172408

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.04.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

AEBI, JOHANNES;

BINGGELI, ALFRED;

GREEN, LUKE;

HARTMANN, GUIDO;

MAERKI, HANS P. y

MATTEI, PATRIZIO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 455 266 T3

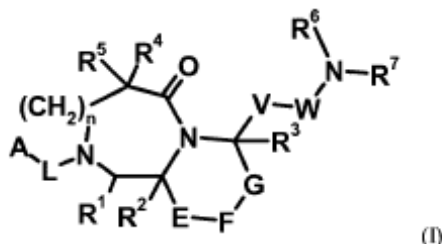
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Heterociclos bicíclicos y su utilización como antagonistas del receptor CCR2

5 Las patentes WO2009010429 y WO2009043747 describen compuestos heterocíclicos para su utilización como antagonistas del receptor CCR2, el receptor CCR5 y/o el receptor CCR3.

La invención se relaciona con nuevos compuestos bicíclicos con la fórmula (I),



(I)

10

en la que

15 A es arilo, heteroarilo, arilmetilo o heteroarilmetilo, en la que dichos anillos se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye un halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

E es CH₂ o O;

20 F es CH₂, O, N(R⁸), S, SO o SO₂;

G es un enlace simple, CH₂, o CH₂CH₂, con la condición de que cuando E es O entonces F no es O, S, SO o SO₂;

25 L es un enlace, NH-C(=O), NH-C(=S), o CH=CH-C(=O);

R¹, R² y R³ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:

30 - hidrógeno,

- alquilo C₁₋₆, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo, en la que dichos anillos heteroarilo y arilo se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye un halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆

- cicloalquilo C₃₋₇, o

40 - arilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:

45 - hidrógeno,

- alquilo C₁₋₆, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₆, o

50 - cicloalquilo C₃₋₇, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₆; o

55 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están adheridos, forman un cicloalquilo o heterociclico C₃₋₇ que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y un halógeno;

R⁶ y R⁷ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:

- 5
- alquilo C₁₋₆,
 - alqueno C₃₋₆,
 - alquino C₁₋₆,
- 10
- hidroxialquilo C₂₋₆,
 - alcoxi C₁₋₆ alquilo C₂₋₆
- 15
- cicloalquilo C₁₋₇, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
 - cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, en la que el cicloalquilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
 - bicicloalquilo C₇₋₁₀,
- 20
- fenilalquilo C₁₋₃, en la que el fenilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
 - heteroarilalquilo C₁₋₃, en la que el heteroarilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
- 25
- heterociclilo, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d, o
 - heterociclilalquilo C₁₋₆, en la que el heterociclilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d; o
- 30
- R⁶ y R⁷, junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos, forman el heterociclilo sustituido de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d, y en la que uno de los átomos de carbono del anillo de dicho heterociclo formado por R⁶ y R⁷ se sustituye de manera opcional por un grupo carbonilo o SO₂; y/o uno de los átomos de carbono del anillo del heterociclo formado por R⁶ y R⁷ también es un átomo de carbono del anillo de otro anillo que es cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₇, que se sustituye de manera opcional por alquilo C₁₋₆ y en el que uno o dos átomos de carbono del anillo de dicho cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₇ se sustituye de manera opcional por un grupo carbonilo;
- 35
- 40
- R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(=O)R⁹, S(O₂)R⁹;
- R⁹ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;
- 45
- V es un alqueno C₁₋₄, en el que cada átomo de carbono se sustituye de manera opcional por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:
- 50
- hidroxilo,
 - alquilo C₁₋₆,
 - alcoxi C₁₋₆,
- 55
- hidroxialquilo C₁₋₆,
 - alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 - un halógeno, o
- 60
- haloalquilo C₁₋₆;
- 65
- W es un enlace, CH₂ o C(=O)
- n es 0 o 1;

5 R^d es hidroxilo, ciano, NR^aR^b , un halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
 10 alcoxilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , acilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$,
 $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo
 C_{1-6} , tionalquilo C_{1-6} , fenilo, fenilalquilo C_{1-3} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-3} y heterocicilo, y el fenilo de dicho
 fenilo y dicho fenilalquilo C_{1-3} , el heteroarilo de dicho heteroarilo y dicho heteroarilalquilo C_{1-3} , y el heterocicilo
 se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir
 del grupo que incluye hidroxilo, ciano, NR^aR^b , un halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} ,
 15 alcoxycarbonilo C_{1-6} , acilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-$
 $SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} y tionalquilo C_{1-6} , y uno o dos
 20 átomos de carbono del anillo del heterocicilo se sustituyen de manera opcional por un grupo carbonilo;

R^a , R^b y R^c son, independientemente, un hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ;

15 o profármacos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Ciertos compuestos con la fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La presente invención
 incluye todos los tipos de tautómeros, así como mezclas de los mismos. Los compuestos tautoméricos pueden
 existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de
 20 un átomo de hidrógeno enlazado covalentemente entre dos átomos. Habitualmente, los tautómeros existen en
 equilibrio y los intentos de aislar un único tautómero suelen producir una mezcla cuyas propiedades químicas y
 físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de las características
 químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas, tal como el acetaldehído, predomina la forma
 ceto mientras que, en los fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen
 25 tautómeros ceto/enol ($-C(=O)-CH-$: $-C(OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH-$: $-C(OH)=N-$) y amidina ($-$
 $C(=NR)-NH-$: $-C(NHR)=N-$).

Además, la invención se relaciona con un proceso y un intermediario para la elaboración de los compuestos
 anteriores, las preparaciones farmacológicas que incluyen dichos compuestos y la utilización de estos compuestos
 para la producción de preparaciones farmacológicas.

30 Los compuestos con la fórmula (I) son antagonistas del receptor CCR2 (receptor de quimiocinas 2/receptor de la
 proteína quimiotáctica de monocitos 1) y/o también antagonistas del receptor CCR5 (receptor de quimiocinas 5) y/o
 receptor CCR3 (receptor de quimiocinas 3). Las quimiocinas son una familia de citoquinas pequeñas, secretadas y
 proinflamatorias que funcionan como quimioatrayentes para los leucocitos. Éstas promueven el tráfico de leucocitos
 35 desde el lecho vascular hasta los tejidos circundantes como respuesta a las señales inflamatorias. La quimiotaxis se
 inicia tras la unión de la quimiocina a los receptores (GPCR), lo cual inicia las vías de señalización que incluyen un
 incremento en el flujo de Ca, la inhibición de la producción de AMPc, la reorganización del citoesqueleto, la
 activación de integrinas y los procesos de motilidad celular, y un aumento en la expresión de proteínas de adhesión.

40 Se considera que las quimiocinas proinflamatorias están involucradas en el desarrollo de la aterosclerosis y otras
 enfermedades importantes con componentes inflamatorios tales como la artritis reumatoide, el asma, la esclerosis
 múltiple, el rechazo de trasplante y la herida de reperfusión de la isquemia con efectos prominentes específicos en la
 nefropatía y las enfermedades vasculares periféricas. Se considera que la proteína quimiotáctica de monocitos 1 es
 45 la principal quimiocina estimulada que media los procesos inflamatorios en estas enfermedades a través del
 receptor CCR2 en los monocitos y algunos linfocitos T. Además, se discute si la MCP-1 / el CCR2 se relacionan con
 la progresión del síndrome metabólico hasta estadios más graves de las enfermedades de la obesidad y la diabetes.
 El CCR2 también se han correlacionado con la infección del VIH y, consecuentemente, con el curso de
 enfermedades autoinmunes a través de su heterodimerización con el CCR5, que tiene un rol como correceptor para
 la entrada viral en las células huésped.

50 Por consiguiente, el CCR2 puede ser una diana de un nuevo fármaco para el tratamiento de enfermedades
 vasculares periféricas, y más específicamente, para el tratamiento de pacientes con isquemia crítica de miembros.
 Además, los resultados de los estudios y la experiencia del desarrollo de un nuevo medicamento frente al CCR2
 para esta indicación pueden facilitar el desarrollo del seguimiento del tratamiento de la aterosclerosis. Existe una
 55 gran cantidad de información procedente de modelos animales en ratones KO para MCP-1 y CCR2 salvajes, apoE-/
 o LDL-R-/- que muestran que la vía MCP-1/CCR2 es esencial para el reclutamiento de monocitos/macrófagos y,
 también para la hiperplasia intimal y la formación y estabilidad de las lesiones ateroscleróticas. Además, varios
 informes describen la involucración de la vía MCP-1 / CCR2 en procesos poslesionales y varios procesos
 inflamatorios, lo cual incluye los lechos vasculares.

60 La presente invención proporciona los nuevos compuestos con la fórmula (I), que son antagonistas del receptor
 CCR2, con cierta actividad antagonista frente al CCR3 y al CCR5.

65 Ciertos compuestos con la fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La presente invención
 incluye todo tipo de tautómeros, así como las mezclas de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se describen para ilustrar y definir el significado y el ámbito de varios de los términos utilizados para describir la presente invención.

- 5 El término "halógeno", "átomo halógeno" o "halo" hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos "halógenos" preferibles son el flúor o el cloro.
- 10 El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un radical alquilo monovalente ramificado o de cadena simple, que presenta de uno a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo. Alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₃ son más preferibles. El término "alquilo C₂₋₆" significa lo mismo que "alquilo C₁₋₆", excepto por que el alquilo C₂₋₆ presenta de dos a seis átomos de carbono; y el término "alquilo C₃₋₆" significa lo mismo que "alquilo C₁₋₆", excepto por que el alquilo C₃₋₆ presenta de tres a seis átomos de carbono; etc. El término "alquilo C₁₋₂₀" significa lo mismo que "alquilo C₁₋₆", excepto por que el alquilo C₁₋₂₀ presenta de uno a 20 átomos de carbono.
- 15 El término "alquilcarboniloxi C₁₋₂₀-alquilo C₁₋₆" hace referencia al grupo R^{b1}-C(O)-O-R^{b2}-, en el que R^{b2} es un alquilenos C₁₋₆ y R^{b1} es un alquilo C₁₋₂₀, tal y como se define con anterioridad.
- 20 El término "alcoxicarboniloxi C₁₋₂₀-alquilo C₁₋₆" hace referencia al grupo R^{a3}-C(O)-O-R^{b3}-, en el que R^{b3} es un alquilenos C₁₋₆ y R^{a3} es un alcoxi C₁₋₂₀, tal y como se define con anterioridad.
- El término "alcoxi C₁₋₆" solo o en combinación con otros grupos, hace referencia al grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo C₁₋₆.
- 25 El término "alcoxicarbonilo C₁₋₆" hace referencia al grupo R^{a1}-C(O)-, en la que R^{a1} es un alcoxi C₁₋₆ tal y como se define con anterioridad.
- El término "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" hace referencia a un alquilo C₁₋₆ sustituido por un grupo alcoxi C₁₋₆, tal y como se define aquí.
- 30 El término "alcoxi C₁₋₆-carboniloxi " hace referencia al grupo R^{a2}-C(O)-O-, en el que R^{a2} es un alcoxi C₁₋₆ tal y como se define con anterioridad.
- 35 El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un radical hidrocarburo aromático cíclico que incluye uno o más anillos fusionados que presentan de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo fenilo o naftilo. Preferiblemente, el término "arilmetilo" hace referencia a un radical fenilo-CH₂ o naftilo-CH₂.
- El término "fenilalquilo C₁₋₃" hace referencia a un alquilo C₁₋₃, tal y como se define aquí, sustituido por fenilo.
- 40 El término "arilcarboniloxi-alquilo C₁₋₆" hace referencia al grupo R^{c1}-C(O)-O-R^{c2}-, en el que R^{c2} es un alquilenos C₁₋₆ y R^{c1} es un arilo, tal y como se define con anterioridad.
- 45 El término "alquenilo C₃₋₆", solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un residuo hidrocarburo de cadena simple o ramificada que incluye enlaces dobles de tipo carbono-carbono, que presenta de tres a seis átomos de carbono, proporcionado de modo que el átomo de carbono del punto de enlace del alquenilo C₃₋₆ al resto de la molécula no está unido a otro átomo de carbono del alquenilo C₃₋₆ mediante un enlace doble de tipo carbono-carbono. Un ejemplo de un alquenilo C₃₋₆ es el 2-propenilo.
- 50 El término "alquilenos C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado o de cadena simple que presenta de uno a seis átomos de carbono, tal como el metileno, el etileno o el tetrametileno.
- 55 El término "alquinilo C₃₋₆", solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un residuo hidrocarburo de cadena simple o ramificada que incluye enlaces triples de tipo carbono-carbono, que presenta de tres a seis átomos de carbono, proporcionado de modo que el átomo de carbono del punto de enlace del alquinilo C₃₋₆ al resto de la molécula no está unido a otro átomo de carbono del alquinilo C₃₋₆ mediante un enlace triple de tipo carbono-carbono. Un ejemplo de un alquinilo C₃₋₆ es el 2-propinilo.
- El término "carboxi" hace referencia a un grupo -C(O)OH.
- 60 El término "carbamoilo" hace referencia a un grupo -C(O)NH₂.
- 65 El término "cicloalquilo C₃₋₇" solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un radical hidrocarburo monocíclico, monovalente y saturado de tres a siete carbonos en el anillo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclohexilo).

- El término "cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆" hace referencia a un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más, preferiblemente uno o dos, grupos cicloalquilo C₃₋₇, tal y como se define aquí.
- 5 El término "bicicloalquilo C₇₋₁₀" solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un radical hidrocarburo cíclico, monovalente y saturado de siete a diez carbonos en el anillo, en el que dos o más átomos de carbono de anillo de un anillo son átomos de carbono de anillo del otro anillo (por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptilo).
- 10 El término "haloalcoxi C₁₋₆," solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un alcoxi C₁₋₆ sustituido por uno o más halógenos. En realizaciones particulares, el alcoxi C₁₋₆ se sustituye por de uno a tres halógenos.
- 15 El término "haloalquilo C₁₋₆" hace referencia a un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más átomos halógenos iguales o diferentes. Algunos ejemplos son 1-fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. El "haloalquilo C₁₋₆" más preferible es el trifluorometilo.
- 20 El término "heteroarilo," solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un radical monocíclico aromático o bicíclico aromático de 5 a 10 átomos de anillo que presenta de uno a tres heteroátomos de anillo seleccionados independientemente a partir de N, O, y S, y el resto de los átomos del anillo son C. Más específicamente, el término "heteroarilo" incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazolilo, piracínilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo o benzotienilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, y los derivados de los mismos. Los heteroarilos más preferibles son isoquinolilo, piridilo y quinolilo. El término "heteroarilmetilo" hace referencia a un radical heteroarilo-CH₂-.
- 25 El término "heteroarilalquilo-C₁₋₃" hace referencia a un alquilo C₁₋₃ sustituido por un heteroarilo, tal y como se define aquí.
- 30 El término "heterociclilo", solo o en combinación con otros grupos, hace referencia a un radical mono o bicíclico no aromático de cuatro a nueve átomos de anillo en el que de uno a tres átomos de anillo son heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O, y S(O)_n (en el que n es un número entero de entre 0 y 2), y el resto de los átomos del anillo son C. El heterociclilo más preferible es el piperidilo o el 6-aza-espiro[2,5]oct-6ilo.
- 35 El término "heterociclilalquilo C₁₋₃" hace referencia a un alquilo C₁₋₃, sustituido por un heterociclilo, tal y como se define aquí.
- 40 El término "hidroxialquilo C₁₋₆" hace referencia a un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más, preferiblemente un(os) grupo(s) hidroxilo.
- El término "aminocarbonilo mono o disustituido por un alquilo C₁₋₆" hace referencia a un grupo -OC(O)NR^{b1}R^{c1} en el que, al menos, uno de R^{b1} y R^{c1} es un alquilo C₁₋₆ y el otro es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆.
- El término "aminocarboniloxi mono o disustituido por un alquilo" hace referencia a un grupo -OC(O)NR^{v1}R^{v2} en el que, al menos, uno de R^{v1} y R^{v2} es un alquilo C₁₋₆ y el otro es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆.
- 45 El término "acilo" hace referencia a R-C(O)-, en el que R es un alquilo C₁₋₆, un haloalquilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆.
- 50 El término "aminocarboniloxi mono o disustituido por un alquilo-alquilo C₁₋₆" hace referencia a un alquilo C₁₋₆ sustituido por un aminocarboniloxi mono o disustituido por un alquilo, tal y como se define con anterioridad.
- El término "alquilsulfonilo C₁₋₆", "alquilsulfínilo C₁₋₆" y "tioalquilo C₁₋₆" hace referencia a un alquilo C₁₋₆-SO₂-, un alquilo C₁₋₆-SO y un alquilo C₁₋₆-S-, respectivamente.
- 55 Los radicales preferibles para los grupos químicos cuyas definiciones se proporcionan con anterioridad son los que se ejemplifican específicamente en los ejemplos.
- 60 "Opcional" o "de manera opcional" hace referencia a que el acontecimiento o circunstancia descrita subsiguientemente puede pero no tiene por qué ocurrir, y que la descripción incluye ejemplos en los que el acontecimiento ocurre o ejemplos en los que no. Por ejemplo, un "grupo arilo sustituido de manera opcional por un grupo alquilo" hace referencia a que el alquilo puede pero no tiene por qué estar presente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo arilo se sustituye por un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo arilo no se sustituye por el grupo alquilo.
- 65 "Excipiente farmacológicamente aceptable" hace referencia a un excipiente útil en la preparación de una composición farmacológica que, habitualmente, es seguro, no tóxico y que no es indeseable biológicamente o de ningún otro modo, e incluye los excipientes aceptables para la utilización veterinaria así como los de utilización

farmacológica humana. Un "excipiente farmacológicamente aceptable", tal y como se utiliza en la especificación y reivindicaciones incluye tanto uno como más de un excipiente de este tipo.

5 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto hace referencia a una cantidad de compuesto efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva es una de las aptitudes de los expertos en la materia. La cantidad terapéuticamente efectiva o dosificación de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de unos límites amplios y puede determinarse de un modo conocido en la materia. Tal dosificación se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular que incluyen el(los) compuesto(s) 10 administrado(s), la vía de administración, la condición tratada, así como el paciente tratado. En general, en el caso de una administración oral o parenteral a humanos adultos que pesen aproximadamente 70 kg, debería ser apropiada una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 5.000 mg, preferiblemente de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1.000 mg, más preferiblemente de entre aproximadamente 0,5 y 500 mg, y más preferiblemente de entre aproximadamente 1 mg y 100 mg, pese a que el límite superior puede excederse cuando esté indicado. La dosificación diaria puede administrarse como dosis única o en diversas dosis, o puede proporcionarse en forma de infusión continua mediante administración parenteral.

20 El término "transportador farmacológicamente aceptable" pretende incluir cualquier material compatible con la administración farmacológica, lo cual incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes de retraso de la absorción, y otros materiales y compuestos compatibles con la administración farmacológica. Excepto en la medida en la que cualquier medio convencional o agente sea incompatible con el compuesto activo, se contempla la utilización de estos en las composiciones de la invención. También pueden incorporarse a las composiciones compuestos activos 25 suplementarios.

A menos que se indique lo contrario, los términos "un compuesto que presenta la fórmula" o "un compuesto con la fórmula" o "compuestos con la fórmula" o "compuestos que presentan la fórmula" hacen referencia a cualquier compuesto seleccionado a partir del género de compuestos definido mediante la fórmula.

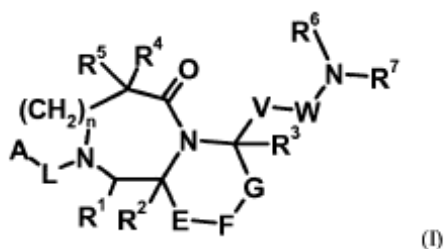
30 Los compuestos con la fórmula (I) pueden formar sales de adición ácida farmacológicamente aceptables.

Los compuestos que presentan la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la configuración de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la configuración de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto presenta un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono se enlaza a cuatro grupos diferentes, pueden aparecer un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación Rand S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como (+) o (-)-isómeros, respectivamente). Un compuesto quiral puede existir tanto como enantiómero individual o como una mezcla del mismo. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

45 El término "independientemente" se utiliza para indicar que una variable se aplica en cualquier ejemplo sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que presenta la misma u otra definición en relación al mismo compuesto. Así, en un compuesto en el que R¹ aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambas R¹ pueden ser carbono, ambas R¹ pueden ser nitrógeno, o una R¹ puede ser carbono y la otra nitrógeno.

50 Cuando una variable (por ejemplo, R¹, R²) aparece más de una vez en cualquier porción o fórmula que describe o esboza los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en el resto de apariciones. También se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si los compuestos resultan en compuestos químicamente estables.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto con la fórmula (I),



en la que

- 5 A es arilo, heteroarilo, arilmetilo o heteroarilmetilo, en la que dichos anillos se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye un halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;
- E es CH₂ o O;
- 10 F es CH₂, O, N(R⁸), S, SO o SO₂;
- G es un enlace simple, CH₂, o CH₂CH₂, con la condición de que cuando E es O entonces F no es O, S, SO o SO₂;
- 15 L es un enlace, NH-C(=O), NH-C(=S), o CH=CH-C(=O);
- R¹, R² y R³ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:
- 20 - hidrógeno,
- alquilo C₁₋₆, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo, en la que dichos anillos heteroarilo y arilo se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye un halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆
- 25 - cicloalquilo C₃₋₇, o
- 30 - arilo;
- R⁴ y R⁵ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:
- 35 - hidrógeno,
- alquilo C₁₋₆, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆, o
- 40 - cicloalquilo C₃₋₇, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆; o
- 45 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están adheridos, forman un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₇ que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y un halógeno;
- R⁶ y R⁷ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:
- 50 - alquilo C₁₋₆,
- alqueno C₃₋₆,
- 55 - alquino C₁₋₆,
- hidroxialquilo C₂₋₆,
- alcoxi C₁₋₆ alquilo C₂₋₆
- 60 - cicloalquilo C₁₋₇, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
- cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, en la que el cicloalquilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
- 65 - bicicloalquilo C₇₋₁₀,

- fenilalquilo C₁₋₃, en la que el fenilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,

5 - heteroarilalquilo C₁₋₃, en la que el heteroarilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,

10 - heterociclilo, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d, o

10 - heterocicilalquilo C₁₋₆, en la que el heterociclilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d; o

15 R⁶ y R⁷, junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos, forman el heterociclilo sustituido de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d, y en la que uno de los átomos de carbono del anillo de dicho heterociclo formado por R⁶ y R⁷ se sustituye de manera opcional por un grupo carbonilo o SO₂; y/o uno de los átomos de carbono del anillo del heterociclo formado por R⁶ y R⁷ también es un átomo de carbono del anillo de otro anillo que es cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₇, que se sustituye de manera opcional por alquilo C₁₋₆ y en el que uno o dos átomos de carbono del anillo de dicho cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₇ se sustituye de manera opcional por un grupo carbonilo;

20 R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(=O)R⁹, S(O₂)R⁹;

25 R⁹ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

V es un alquileno C₁₋₄, en el que cada átomo de carbono se sustituye de manera opcional por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:

30 - hidroxilo,

- alquilo C₁₋₆,

35 - alcoxi C₁₋₆,

- hidroxialquilo C₁₋₆,

- alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

40 -un halógeno, o

-haloalquilo C₁₋₆;

45 W es un enlace, CH₂ o C(=O)

n es 0 o 1;

50 R^d es hidroxilo, ciano, NR^aR^b, un halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcocixarbonilo C₁₋₆, acilo,-C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, fenilo, fenilalquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₃ y heterociclilo, y el fenilo de dicho fenilo y dicho fenilalquilo C₁₋₃, el heteroarilo de dicho heteroarilo y dicho heteroarilalquilo C₁₋₃, y el heterociclilo se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye hidroxilo, ciano, NR^aR^b, un halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcocixarbonilo C₁₋₆, acilo,-C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆ y tioalquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono del anillo del heterociclilo se sustituyen de manera opcional por un grupo carbonilo;

60 R^a, R^b y R^c son, independientemente, un hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

o profármacos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

65 Los compuestos con la fórmula (I) presentan dos o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones pretende incluir tanto los enantiómeros individuales, las mezclas de los mismos, racémicas u de otro tipo, así como los epímeros individuales y las mezclas de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación

de los estereoisómeros se conoce en la materia (véase la descripción del capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

5 Mientras que la definición más amplia de esta invención se ha descrito con anterioridad, ciertos compuestos con la fórmula (I) son preferibles

10 i) en los compuestos con la fórmula (I), A es fenilo o naftilo, en la que dicho fenilo y dicho naftilo se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que incluye un halógeno, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y arilo. Preferiblemente, A es un fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo que incluye átomos halógenos y trifluorometilo, más preferiblemente los sustituyentes son los que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye cloro, flúor y trifluorometilo. Específicamente, A es 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometilfenilo o 3,4-diclorofenilo. En particular, A es 3-cloro-4-trifluorometilfenilo o 3,4-diclorofenilo

15 ii) en los compuestos con la fórmula (I), R^6 y R^7 , junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos, forman el heterociclilo sustituido de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye un halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ; y/o uno de los átomos de carbono del anillo del heterociclo formado por R^6 y R^7 también es un átomo de carbono del anillo de otro anillo que es cicloalquilo C_{3-7} o cicloheteroalquilo.

20 En particular, el heterociclilo formado por R^6 y R^7 , junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos, es piperidilo o pirrolidinilo, y dichos piperidilo y pirrolidinilo están sustituidos de manera opcional por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye un halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} , y/o

25 El heterociclilo formado por R^6 y R^7 , junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos, es preferiblemente piperidilo o pirrolidinilo, y dichos piperidilo y pirrolidinilo están sustituido de manera opcional por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye hidroxilo, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} , y/o uno de los átomos de carbono de anillo de dichos piperidilo y pirrolidinilo formados por R^6 y R^7 también se comparte por un anillo cicloalquilo C_{3-7} .

30 Más preferiblemente, en los compuestos con la fórmula (I), R^6 y R^7 junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un monoespiro-heterociclilo tal como 6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo, 5-aza-espiro[2,5]oct-5-ilo, 7-aza-espiro[3,5]non-7-ilo, 8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 1,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 2-oxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 2-oxa-7-aza-espiro [3,5]non-7-ilo, 1-oxa-7-aza-espiro[3,5]non-7-ilo, 9-aza-espiro[5,5]undec-9-ilo, 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5,5]undec-9-ilo, en el que el anillo espiroheterociclilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye hidroxilo, oxo, alcoxi, flúor o alquilo C_{1-6} . En particular, el espiroheterociclilo es 6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo, en el que el anillo espiroheterociclilo se sustituye de manera opcional por de uno a dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye flúor, hidroxilo o alquilo C_{1-6} .

45 Lo más preferible, el espiroheterociclilo es 6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo, en el que el anillo espiroheterociclilo se sustituye de manera opcional por de uno a dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye hidroxilo o alquilo C_{1-6} .

En los compuestos con la fórmula (I), R^6 y R^7 junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos forman, especialmente, (S)-4-hidroxio-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo.

50 iii) En los compuestos con la fórmula (I), n es preferiblemente 0.

iv) Los compuestos con la fórmula (I), en la que V es un alquileo C_{1-2} .

55 v) En los compuestos con la fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} . Preferiblemente, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , el otro es hidrógeno, R^1 y R^3 son hidrógeno y R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} . Más preferiblemente, uno de R^4 o R^5 es metilo y el otro es hidrógeno, y R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno.

60 vi) En los compuestos con la fórmula (I), L es preferiblemente $NH-C(=O)$ o $CH=CH-C(=O)$. Lo más preferible, L es $NH-C(=O)$.

vii) En los compuestos con la fórmula (I), preferiblemente, E y F son independientemente O o CH_2 con la condición de que cuando E es O entonces F no es O.

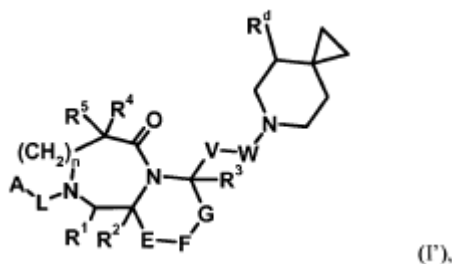
65 viii) En los compuestos con la fórmula (I), G es preferiblemente un enlace simple o CH_2 .

ix) Los compuestos con la fórmula (I), en la que R^4 es metilo, R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son hidrógeno, en la que L es NHC(=O) , V es un alquileno C_{1-2} y R^6 y R^7 junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos forman el (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo.

5 x) El compuesto preferible de la invención es un compuesto con la fórmula (I), que es

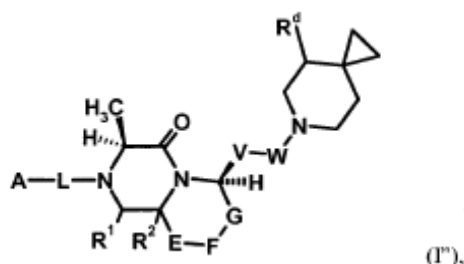
10 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxohexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico,
 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxohexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico,
 (3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5oxo-hexahidro-oxazolo [3,2-a]piracin-7-carboxílico,
 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilmetil)-7-metil-6-oxo-hexahidropiracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxílico,
 15 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico,
 (3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico,
 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxohexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico,
 (3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 25 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-7-metil-6oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico,
 (4S,7S,9aR)-N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)-3-oxopropil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida,
 (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida,
 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 35 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxooctahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxooctahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 (3-fluoro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxooctahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto con la fórmula (I'):



45 en la que A, L, E, F, G, V, W, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^d son tal y como se define con anterioridad.

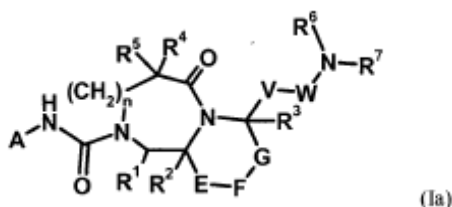
En otra realización, la invención proporciona un compuesto con la fórmula (I''):



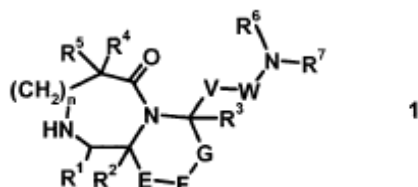
en la que A, L, E, F, G, V, W, R¹, R² y R^d son tal y como se define con anterioridad.

5 Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos con la fórmula (I) en los que L es NH-C(=O) se representan mediante la fórmula (Ia). A, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W y n son tal y como se define con anterioridad.

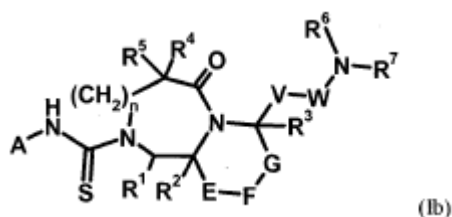


Los compuestos con la fórmula (Ia) pueden formarse a partir de la amina secundaria 1 mediante la reacción con un isocianato con la fórmula general A-N=C=O o un fenilcarbamato con la fórmula general A-NH-C(=O)-O-Ph. A, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W y n son tal y como se define con anterioridad.



Habitualmente, la reacción se lleva a cabo en disolventes apróticos tales como el diclorometano, el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona, el dimetilsulfóxido, el acetonitrilo y mezclas de los mismos a temperaturas de entre 0°C y 120°C en presencia o ausencia de una base tal como la trietilamina, la diisopropilamina, la 4-metilmorfolina, y/o la 4-(dimetilamino)piridina. Los isocianatos con la fórmula general A-N=C=O o los fenilcarbamatos A-NH-C(=O)-O-Ph están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, los isocianatos A-N=C=O pueden sintetizarse a partir las arilaminas A-NH₂ correspondientes mediante la reacción con fosgeno, difosgeno o trifosgeno, en presencia de una base tal como la piridina, en un disolvente como el tetrahidrofurano a temperaturas de entre 0 °C y 70°C. Los fenilcarbamatos A-NH-C(=O)-O-Ph pueden prepararse a partir de las arilaminas A-NH₂ correspondientes mediante la reacción con fenilclorocarbonato, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -20°C y 20°C.

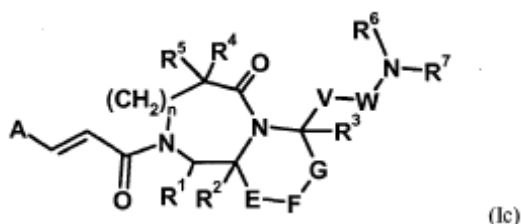
Los compuestos con la fórmula (I) en los que L es NH-C(=S) se representan con la fórmula (Ib). A, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W y n son tal y como se define con anterioridad.



Los compuestos con la fórmula (Ib) pueden formarse a partir de la amina secundaria 1 mediante la reacción con un isotiocianato con la fórmula general A-N=C=S. Habitualmente, la reacción se lleva a cabo en disolventes apróticos tal como el diclorometano, el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona, el dimetilsulfóxido, el

acetonitrilo y mezclas de los mismos a temperaturas de entre 0°C y 120°C en presencia o ausencia de una base tal como la trietilamina, la diisopropiletilamina, la 4-metilmorfolina, y/o la 4-(dimetilamino)piridina. Los isotiocianatos con la fórmula general A-N=C=S pueden sintetizarse a partir de las arilaminas A-NH₂ correspondientes mediante la reacción con tiofosgeno en presencia de una base tal como piridina, en un disolvente como el tetrahidrofurano a temperaturas de entre 0°C y 70°C.

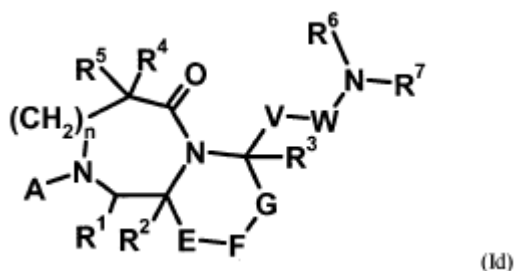
Los compuestos con la fórmula (I) en los que L es CH=CH-C(=O) se representan mediante la fórmula (Ic). A, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W y n son tal y como se define con anterioridad.



Los compuestos con la fórmula (Ic) pueden formarse a partir de la amina secundaria 1 mediante la reacción con un derivado del ácido cinámico, ACH=CH-COOH. Por ejemplo, habitualmente la reacción se lleva a cabo en disolventes apróticos tal como el diclorometano, el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre 0°C y 80°C en presencia o ausencia de una base tal como la trietilamina, la diisopropiletilamina, la 4-metilmorfolina, y/o la 4-(dimetilamino)piridina, en presencia de un agente de acoplamiento tal como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio.

De manera alternativa, esta reacción puede realizarse en dos pasos que incluyen, primero la formación del cloruro de cinamilo ACH=CH-COCl y la subsiguiente reacción de acoplamiento con la amina 1 en presencia de una base. Habitualmente, los reactivos empleados para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, el pentacloruro de fósforo, el cloruro de oxalilo o el cloruro cianúrico, y la reacción habitualmente se lleva a cabo en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente aprótico como el diclorometano, el tolueno o la acetona. De manera opcional, se puede añadir una base, como por ejemplo la piridina, la trietilamina, la diisopropiletilamina o la 4-metilmorfolina, y pueden utilizarse cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida. El cloruro de cinamilo puede aislarse o reaccionarse tal cual con la amina 1 en un disolvente aprótico, como el diclorometano, el tetrahidrofurano o la acetona, en presencia de una base. Las bases habituales son la trietilamina, la 4-metilmorfolina, la piridina, la diisopropiletilamina, la 4-(dimetilamino)piridina o mezclas de los mismos.

Los compuestos con la fórmula (I) en los que L es un enlace se representan mediante la fórmula (Id). A, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W y n son tal y como se define con anterioridad.



Los compuestos con la fórmula (Id) pueden formarse a partir de la amina secundaria 1 mediante la reacción con el haluro A-Hal (Hal es F, Cl, Br, o I) o ácido borónico A-B(OH)₂, mediante la utilización de los métodos y reactivos conocidos en la materia.

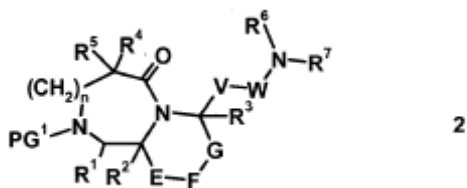
Por ejemplo, la reacción puede realizarse con el haluro A-Hal a temperaturas de entre 20°C y 200°C, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio o trietilamina, en un disolvente tal como el acetonitrilo, la N,N-dimetilformamida o la N-metilpirrolidinona, bajo irradiación con microondas de manera opcional.

De manera alternativa, la reacción puede realizarse con el haluro A-Hal en presencia de un sal de cobre (I), por ejemplo, yoduro de cobre (I) o óxido de cobre (I) en presencia de una base, por ejemplo, fosfato de potasio, terc-butolato de sodio o carbonato de cesio, y opcionalmente un ligando diol, por ejemplo 1,2-etanediol, en un disolvente tal como el 2-propanol o la N-metilpirrolidinona, a temperaturas de entre 60°C y 150°C.

De manera alternativa, la reacción puede llevarse a cabo con el haluro A-Hal en presencia de una fuente de paladio, por ejemplo, cloruro de paladio (II) o acetato de paladio (II), y un ligando fosfino, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil-2-ildiciclohexilfosfino, una base, por ejemplo, fosfato de potasio, metilato de sodio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como el tolueno o el 1,4-dioxano, a temperaturas de entre 20°C y 110°C.

De manera alternativa, la reacción puede llevarse a cabo con ácido borónico A-B(OH)₂ en presencia de acetato de cobre (II) anhidroso, en presencia de una base, por ejemplo, la trietilamina o la piridina, en un disolvente tal como el diclorometano, a temperaturas de entre 0°C y 40°C, opcionalmente en presencia de tamices moleculares.

Las aminas con la fórmula 1 pueden sintetizarse a partir de los compuestos con la fórmula 2. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W y n son tal y como se define con anterioridad.

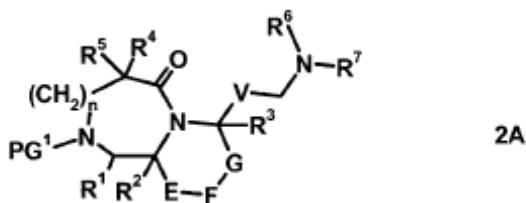


2

La desprotección desde 2 a 1 se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la hidrogenación a presiones de entre 1 bar y 10 bar, en disolventes tales como el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, el etilacetato o mezclas de los mismos, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio en carbón activado.

Los compuestos con la fórmula 2, en los que W es CH₂, se representan mediante la fórmula 2A. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V y n son tal y como se define con anterioridad.

25



2A

Los compuestos con la fórmula 2A pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 1. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, E, F, G, V, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y n son tal y como se define con anterioridad.

30

En el esquema 1, paso a, el alqueno 3 se convierte en el aldehído 5 mediante la utilización de métodos y reactivos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en con peryodato de sodio en presencia de cantidades catalíticas de una fuente adecuada de osmio tal como el óxido de osmio (VIII) o el osmato de potasio (VI) dihidrato, en disolventes tales como la acetona, el terc-butilalcohol, el agua o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 0°C y 30°C.

35

De manera alternativa, el aldehído 5 se produce a partir del alcohol 4 mediante la utilización de métodos y reactivos conocidos en la materia. Por ejemplo, la oxidación se lleva a cabo con hipoclorito de sodio en una mezcla de dos fases de agua y diclorometano, en presencia de sodio hidrogenocarbonato y cantidades catalíticas de bromuro de sodio o bromuro de potasio y el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, a temperaturas de entre 0°C y 25°C. De manera alternativa, la oxidación puede realizarse con ácido tricloroisocianúrico en presencia de cantidades catalíticas del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, en un disolvente tal como el diclorometano, a temperaturas de entre 0°C y 40°C. De manera alternativa, se pueden emplear reactivos basados en dimetilsulfóxido, tales como el cloruro de dimetilsulfóxido-oxalilo o el dimetilsulfoxidotrifluoroacético anhídrido, en presencia de una base orgánica tal como la trietilamina en un disolvente tal como el diclorometano, a temperaturas inferiores a 0°C, habitualmente de entre -78°C y -60°C.

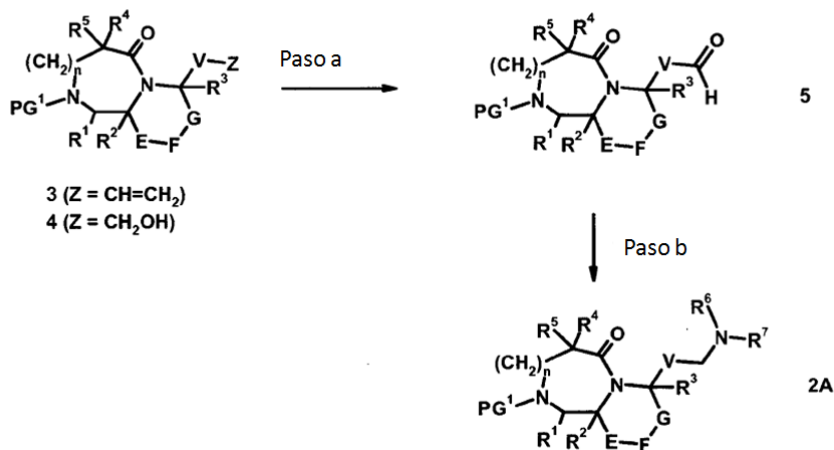
45

En el esquema 1, paso b, el aldehído 5 se convierte en la amina 2A mediante la reacción de aminación reductiva con la amina HN(R⁶)(R⁷). La reacción se lleva a cabo mediante la utilización de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o el complejo borano piridina, en disolventes tales como el metanol, el etanol, el ácido acético, el 1,2-dicloroetano o mezclas de los

50

mismos, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante tal como el sulfato de magnesio, a temperaturas de entre 0°C y 80°C.

Esquema 1

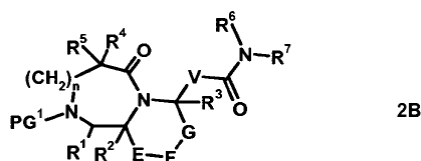


5

En el esquema 1, PG¹, E, F, G, V, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y n son tal y como se define con anterioridad.

10

Los compuestos con la fórmula 2, en los que W es C(=O), se representan mediante la fórmula 2B. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, E, F, G, V, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y n son tal y como se define con anterioridad.



15

Los compuestos con la fórmula 2B pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 2. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V y n son tal y como se define con anterioridad.

20

En el esquema 2, paso a, el alqueno 3 se oxida al ácido carboxílico 6 mediante la utilización de reactivos y métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de peryodato de sodio en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de rutenio (III), en una mezcla de disolvente compuesta por tetracloruro de carbono, acetonitrilo y agua, a temperaturas de entre 0°C y 40°C.

25

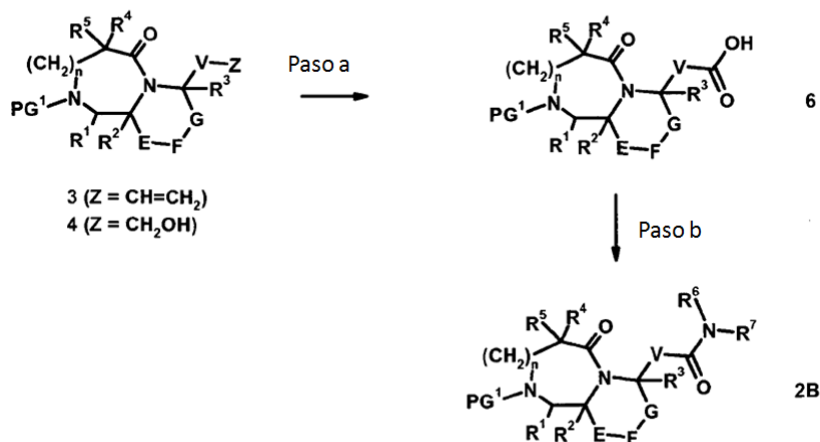
De manera alternativa, el ácido carboxílico 6 se produce a partir del alcohol 4 mediante la utilización de reactivos y métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de clorito de sodio en presencia de cantidades catalíticas de hipoclorito de sodio y el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, en una mezcla de disolvente tamponada (preferiblemente, tampón fosfato a un pH de aproximadamente 7) compuesta por agua y acetonitrilo, a temperaturas de entre 30°C y 70°C.

30

En el esquema 2, paso b, el ácido carboxílico 6 se convierte en la amida 2B mediante la reacción con la amina HN(R⁶)(R⁷), mediante la utilización de reactivos y métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en disolventes apróticos tal como el diclorometano, el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre 0°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base tal como la trietilamina, la diisopropiletilamina o la 4-metilmorfolina, y en presencia de un agente de acoplamiento tal como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el hipocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio.

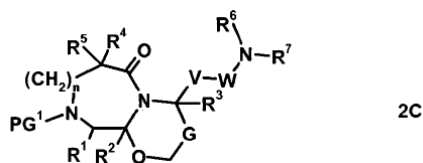
35

Esquema 2



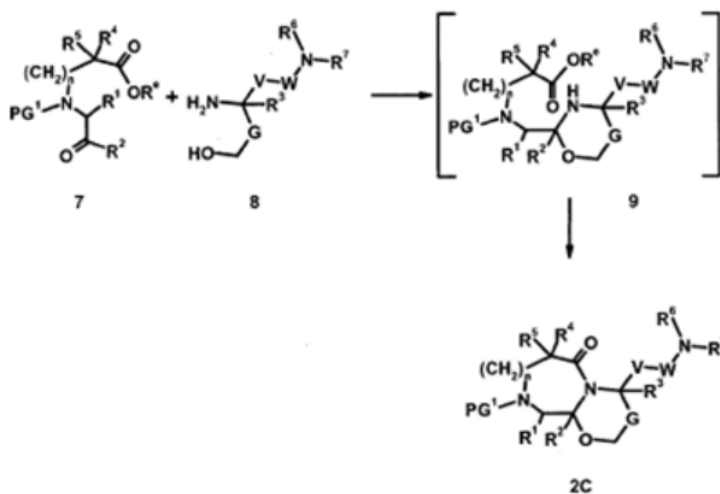
En el esquema 2, PG¹, E, F, G, V, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y n son tal y como se define con anterioridad.

- 5 Los compuestos con la fórmula 2, en los que E es oxígeno y F es CH₂ se representan mediante la fórmula general 2C. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W, y n son tal y como se define con anterioridad.



- 10 Los compuestos con la fórmula 2C pueden prepararse tal y como se describe en el esquema 3. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, R⁶ es un alquilo menor, por ejemplo, metilo o etilo, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W, y n son tal y como se define con anterioridad. Por consiguiente, el compuesto de carbonilo 7 reacciona en una reacción de condensación con el aminoalcohol 8, lo cual conduce al aminoéster 9, que se cicla espontáneamente para formar el lactamo bicíclico 2C. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, el tolueno, a temperaturas de entre 40°C y el punto de ebullición del disolvente.
- 15

Esquema 3



- 20 En el esquema 3, PG¹, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W, y n son tal y como se define con anterioridad.

Los aminoalcoholes 8 pueden prepararse tal y como se describe en la sección experimental.

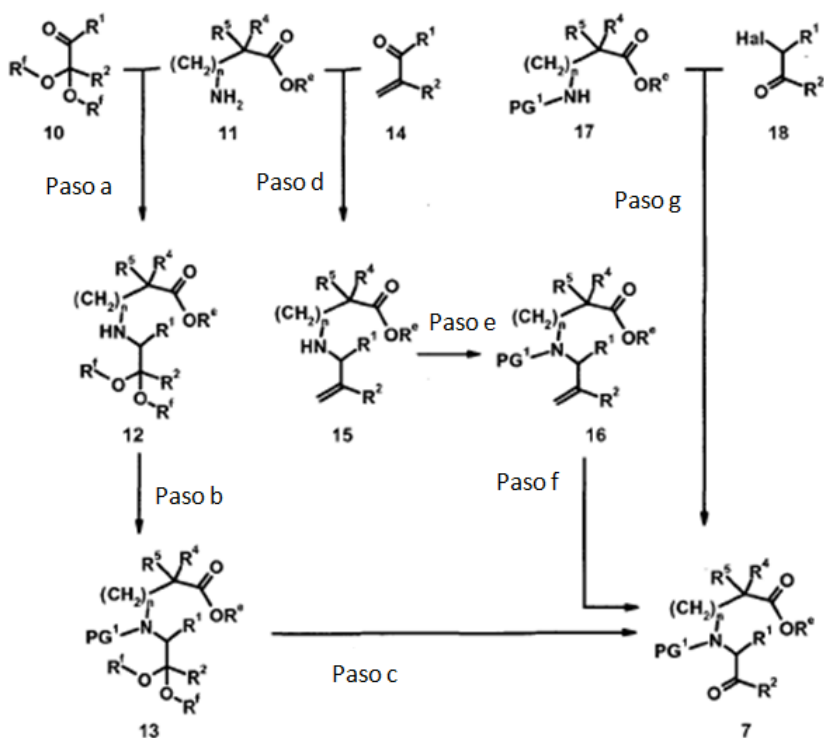
Los compuestos de carbonilo 7 pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 4. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, R^e es metilo, etilo, o terc-butilo, R^f es un alquilo menor, por ejemplo, metilo o etilo, Hal es cloro, bromo o yodo, R¹, R², R⁴ y R⁵ son tal y como se define con anterioridad.

5 En el paso a, esquema 4, el aldehído o la cetona 10 sufre una reacción de aminación reductiva con la amina 11, conduciendo al 12. Los reactivos adecuados para esta conversión son los reactivos de borohidruro, por ejemplo, el borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o el cianoborohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo con disolventes tal como el metanol, el diclorometano, el 1,2-dicloroetano, el ácido acético, el agua o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre -20°C y 50°C, opcionalmente en presencia de agentes deshidratantes tal como el sulfato de magnesio o los tamices moleculares.

15 En el paso b, esquema 4, la amina secundaria 12 se convierte en el derivado protegido 13 mediante la utilización de métodos y reactivos conocidos en la materia. Por ejemplo, en el caso en que PG¹ es benciloxicarbonilo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de clorocarbonato de bencilo en presencia de una base, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, en disolventes tales como la acetona, el tetrahidrofurano, el agua o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 0°C y 30°C.

20 En el paso c, esquema 4, el grupo acetal de 13 se escinde, conduciendo al compuesto de carbonilo 7. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido 4-toluensulfónico o 4-toluensulfonato de piridinio, en un disolvente tal como el agua, el metanol, la acetona, la 2-butanona o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 0°C y 100°C.

Esquema 4



25 En el esquema 4, PG¹, R^e, R^f, R¹, R², R⁴ y R⁵ son tal y como se define con anterioridad. De manera alternativa, los compuestos 7 pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 4, pasos d-f.

30 En el paso d, esquema 4, el aldehído o la cetona 14 sufre una reacción de aminación reductiva con la amina 11, lo cual lleva al 15. Esta reacción se lleva a cabo de manera análoga al esquema 4, paso a.

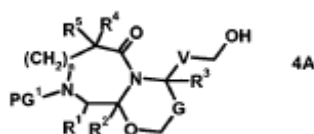
En el paso e, esquema 4, la amina secundaria 15 se convierte en el derivado protegido 16. Esta reacción se lleva a cabo de manera análoga al esquema 4, paso b.

35 En el paso f, esquema 4, la subunidad alqueno del 16 se convierte en un grupo carbonilo, lo cual produce el 7. Esta reacción se lleva a cabo mediante la utilización de métodos y reactivos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo con peryodato de sodio en presencia de cantidades catalíticas de una fuente adecuada

de osmio tal como el óxido de osmio (VIII) o el osmato (VI) de potasio dihidrato, en disolventes tales como la acetona, el terc-butilalcohol, el agua o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 0°C y 30°C.

5 De manera alternativa, los compuestos 7 pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 4, paso g. Por consiguiente, el compuesto 17 se alquila con el haluro 18. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio, terc-butolato de potasio, carbonato de sodio o hidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, el 1,4-dioxano, el agua, la N, N-dimetilformamida o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 0°C y 100°C.

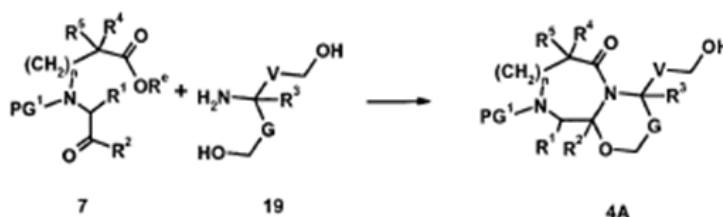
10 Los compuestos con la fórmula 4, en los que E es oxígeno y F es CH₂, se representan mediante la fórmula general 4A. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V, y n son tal y como se define con anterioridad.



15 Los compuestos con la fórmula 4A pueden producirse mediante la condensación térmica del compuesto de carbonilo 7 con el aminoalcohol 19, de manera análoga al esquema 3.

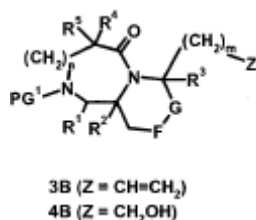
20 Los aminoalcoholes 19 están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse tal y como se describe en la sección experimental.

Esquema 5



25 En el esquema 5, PG¹, R^e, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V, y n son tal y como se define con anterioridad.

30 Los compuestos con la fórmula 3, en los que E es CH₂ y V es (CH₂)_m, se representan mediante la fórmula 3B. De forma similar, los compuestos con la fórmula general 4, en los que E es CH₂, se representan mediante la fórmula 4B. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo, bencilo o benciloxicarbonilo, m es un número entero del 1 al 3, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V y n son tal y como se define con anterioridad.



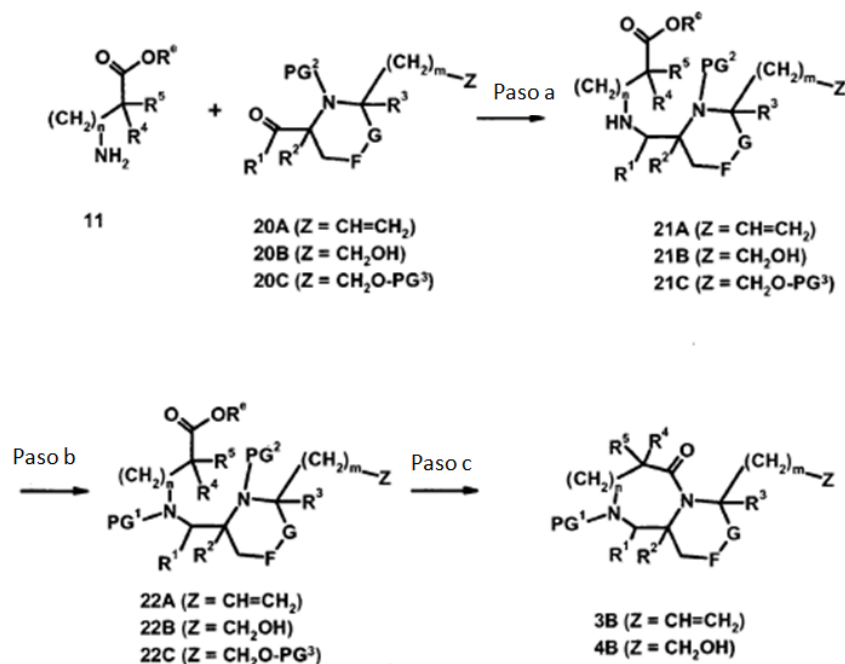
35 Los compuestos con la fórmula 3B y 4B pueden prepararse tal y como se describe en el esquema 6. PG¹, PG², y PG³ son grupos protectores adecuados -por ejemplo, PG¹ es benciloxicarbonilo, PG² es terc-butoxicarbonilo y PG³ es tetrahidropiran-2-ilo. R^e es metilo, etilo o terc-butilo, m es un número entero del 1 al 3, F, G, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal y como se define con anterioridad.

40 En el paso a, esquema 6, el aldehído o la cetona 20A, 20B, o 20C sufre una reacción de aminación reductiva con el aminoéster 11, lo que conduce al 21A, 21B y 21C, respectivamente. Esta reacción se lleva a cabo de manera análoga al esquema 4, paso a.

En el paso b, esquema 6, la amina secundaria 21A, 21B, o 21C se convierte en un derivado protegido 22A, 22B y 22C, respectivamente. Esta reacción se lleva a cabo de manera análoga al esquema 4, paso b.

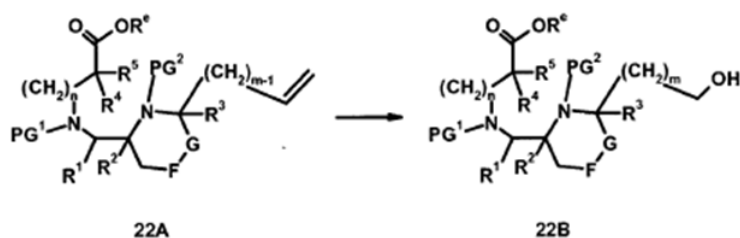
- En el paso c, esquema 6, el compuesto 22A se transforma en el 3B. Esta conversión se lleva a cabo en dos pasos. En el caso en que R^e es metilo o etilo y PG² es terc-butoxicarbonilo, PG² se escinde bajo condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la utilización de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas de entre 0°C y 25°C. El aminoéster resultante se cicla en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como el metanol, a temperaturas de entre 0°C y 60°C. En el caso en que R^e es terc-butilo y PG² es terc-butoxicarbonilo, tanto R^e como PG² se escinden bajo condiciones ácidas, tal y como se describe con anterioridad, es decir, mediante la utilización de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas de entre 0°C y 25°C. El aminoácido resultante se condensa hasta formar el lactamo 3B mediante la utilización de métodos y reactivos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante la utilización de un agente de acoplamiento adecuado, tal como la N,N'-diclohexilcarbodiimida o el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en presencia de una base, por ejemplo, la trietilamina o la 4-metilmorfolina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o la N,N-dimetilfomiamida, a temperaturas de entre 0°C y 60°C.
- De manera análoga a la transformación del 22A al 3B, el 22B se transforma en el 4B en el esquema 6, paso c.
- De forma similar, el 22C se transforma en el 4B en el esquema 6, paso c. Aquí, en el caso en que PG³ es tetrahidropiran-2-ilo, PG³ se escinde concomitantemente con PG¹ y PG², tal y como se describe con anterioridad.

Esquema 6



- En el esquema 6, PG¹, PG², PG³, R^e, F, G, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal y como se define con anterioridad.
- El compuesto con la fórmula 22B puede sintetizarse a partir del 22A tal y como se describe en el esquema 7. PG¹ y PG² son grupos protectores adecuados -por ejemplo, PG¹ es benciloxycarbonilo y PG² es terc-butoxicarbonilo, R^e es metilo, etilo, o terc-butilo. m es un número entero del 1 al 3, F, G, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal y como se define con anterioridad.
- Por consiguiente, el alqueno 22A se convierte en el alcohol 22B mediante una reacción de hidrobromación que utiliza reactivos y condiciones descritas en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a temperaturas de entre 0°C y 30°C, seguido de la oxidación del 9-borabicyclo[3,3,1]non-9-ilo aducido con peróxido de hidrógeno o perborato de sodio, en disolventes tal como el agua, el metanol, el tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 0°C y 30°C.

Esquema 7



En el esquema 7, PG¹, PG², R^e, F, G, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal y como se define con anterioridad.

5 Los compuestos con la fórmula 20A, 20B y 20C pueden prepararse tal y como se describe en el esquema 8. PG² y PG³ son grupos protectores adecuados; por ejemplo PG² es terc-butoxicarbonilo y PG³ es tetrahidropiran-2-ilo, m es un número entero del 1 al 3, R⁹ es metilo, etilo o bencilo, F, G, R¹, R² y R³, son tal y como se define con anterioridad.

10 Los compuestos con la fórmula 20A, 20B y 20C, en los que R¹ es H, pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 8, pasos a y b.

15 En el paso a, esquema 8, los ésteres 21A, 21B o 21C se reducen a los alcoholes 22A, 22B y 22C, respectivamente. Esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones adecuadas, por ejemplo, mediante la utilización de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano o dietiléter, o mediante la utilización de borohidruro de sodio o borohidruro de litio en metanol o tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -50°C y +50°C.

20 En el paso b, esquema 8, los alcoholes 22A, 22B, o 22C se oxidan a los aldehídos 20A, 20B y 22C, respectivamente, mediante la utilización de métodos y reactivos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de reactivos basados en dimetilsulfóxido, tales como el dimetilsulfóxido-cloruro de oxalilo o el dimetilsulfóxido-trifluoroacético anhídrido, en presencia de una base orgánica tal como la trietilamina en un disolvente tal como el diclorometano, a temperaturas inferiores a 0°C, habitualmente de entre -78°C y -60°C. De manera alternativa, la reacción se lleva a cabo en presencia de 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (peryodinano de Dess-Martin), en un disolvente adecuado tal como el diclorometano o el acetonitrilo, a temperaturas de entre 0°C y 50°C.

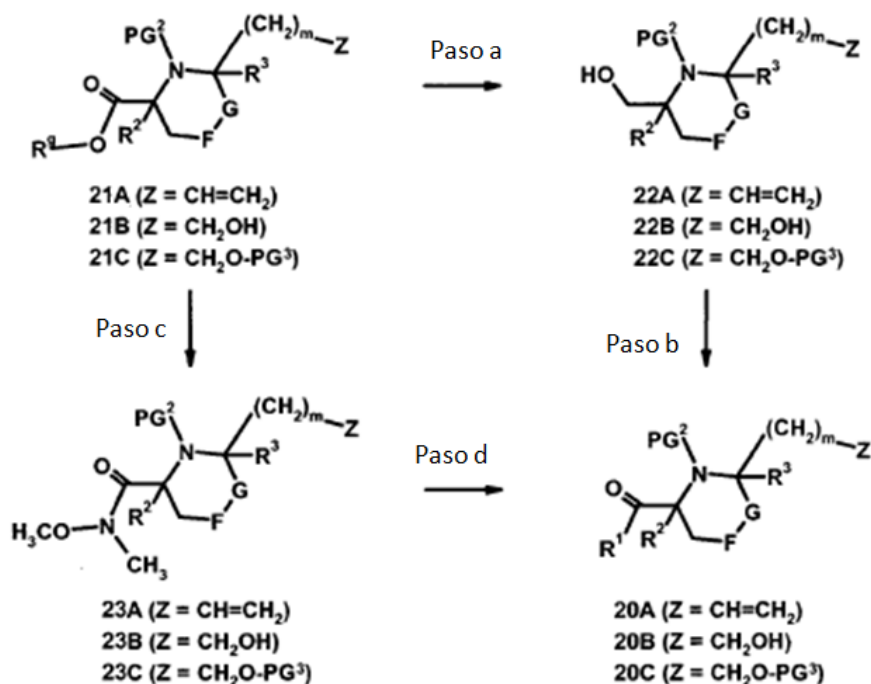
25 De manera alternativa, los compuestos con la fórmula 20A, 20B y 20C, en los que R¹ es H, pueden sintetizarse directamente a partir de los ésteres 21A, 21B y 21C, respectivamente mediante la utilización de un agente reductor adecuado, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el diclorometano, a temperaturas de entre -78°C y 0°C.

30 Los compuestos con la fórmula 20A, 20B y 20C, en los que R¹ es H, pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 8, pasos c y d.

35 En el paso c, esquema 8, los ésteres 21A, 21B o 22C se convierten en las N-metoxi-N-metilamidas 23A, 23B y 23C, respectivamente, mediante la utilización de métodos y reactivos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de trimetilaluminio, en un disolvente tal como el diclorometano, a temperaturas de entre -20°C y +30°C.

40 En el paso d, esquema 8, las N-metoxi-N-metilamidas 23A, 23B o 23C se transforman en cetonas con las fórmulas 20A, 20B y 20C, respectivamente, mediante la utilización de métodos y reactivos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de reactivos de organolitio (R¹-Li) u organomagnesio (R¹-Mg-Hal, Hal es Cl, Br, o I), en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -78 °C y +70°C.

Esquema 8



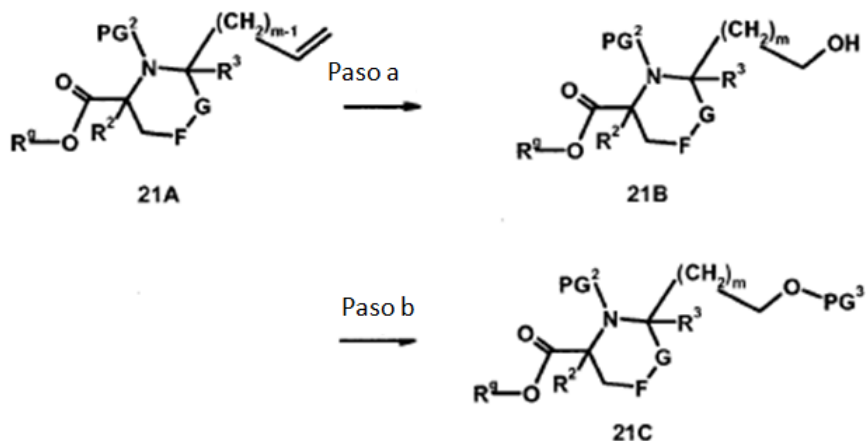
En el esquema 8, PG², PG³, R⁹, F, G, R¹, R² y R³ son tal y como se define con anterioridad.

5 Los compuestos con la fórmula 21B y 21C pueden sintetizarse a partir del 21A tal y como se describe en el esquema 9. R⁹ es metilo, etilo, terc-butilo o bencilo, PG² es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, m es un número entero del 1 al 3, F, G, R² y R³ son tal y como se define con anterioridad.

10 En el paso a, esquema 9, el alqueno 21A se convierte en el alcohol 21B a través de la reacción de hidrobromación, de manera análoga al esquema 7.

15 En el paso b, esquema 9, el alcohol 21B se protege para formar el 21C. Por ejemplo, en el caso en que PG³ es tetrahidropiran-2-ilo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, ácido 4-toluensulfónico o 4-toluensulfonato de piridinio, en un disolvente tal como el diclorometano, a temperatura ambiente, aproximadamente.

Esquema 9

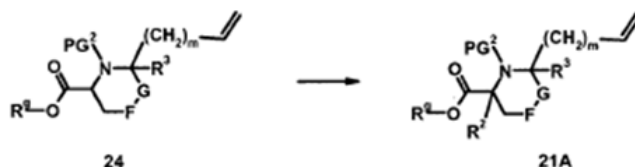


20 En el esquema 9, PG², PG³, R⁹, F, G, R¹, R² y R³ son tal y como se define con anterioridad.

20

5 Los compuestos con la fórmula 21A pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 10. PG² es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, R⁹ es metilo, etilo, terc-butilo o bencilo, m es un número entero del 1 al 3, F, G, R² y R³ son tal y como se define con anterioridad. Por consiguiente, el éster 24 se funcionaliza en la posición acídica α mediante la utilización de métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, en el caso en que R² es alquilo o cicloalquilo, el éster 24 se desprotona mediante la utilización de una base adecuada, por ejemplo, diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -78°C y 0°C seguido del tratamiento del intermediario de enolato con el haluro R²-Hal (Hal es Cl, Br o I), lo cual conduce al 21A.

Esquema 10



10 En el esquema 10, PG², R⁹, F, G, R² y R³ son tal y como se define con anterioridad.

15 Los compuestos con la fórmula 24 pueden sintetizarse tal y como se describe en el esquema 11. PG² es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, R⁹ es metilo, etilo, terc-butilo o bencilo, m es un número entero del 1 al 3, F, G y R³ son tal y como se define con anterioridad.

20 En el paso a, esquema 11, el compuesto 25 se protege en la amida N-H, lo cual conduce al 26. En el caso en que PG₂ es terc-butoxicarbonilo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de dicarbonato de di-terc-butilo, en presencia de trietilamina, 4-(dimetilaminopiridina) o mezclas de las mismas, en disolventes tales como el diclorometano o el acetonitrilo, a temperaturas de entre 0°C y 30°C.

25 En el paso b, esquema 11, el compuesto 26 se reacciona con un reactivo Grignard con la fórmula general H₂C=CH-(CH₂)_m-Mg-Hal (Hal es Cl, Br o I), lo cual conduce al 27. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -78°C y 0°C. El reactivo Grignard también puede ser ramificado, tal y como se expresa con la fórmula general H₂C=CH-V-Mg-Hal, en la que V es tal y como se define con anterioridad.

30 En el paso c, esquema 11, el compuesto 27 se desprotege y se cicla para formar el 28. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como el diclorometano, a temperaturas de entre -20°C y +30°C.

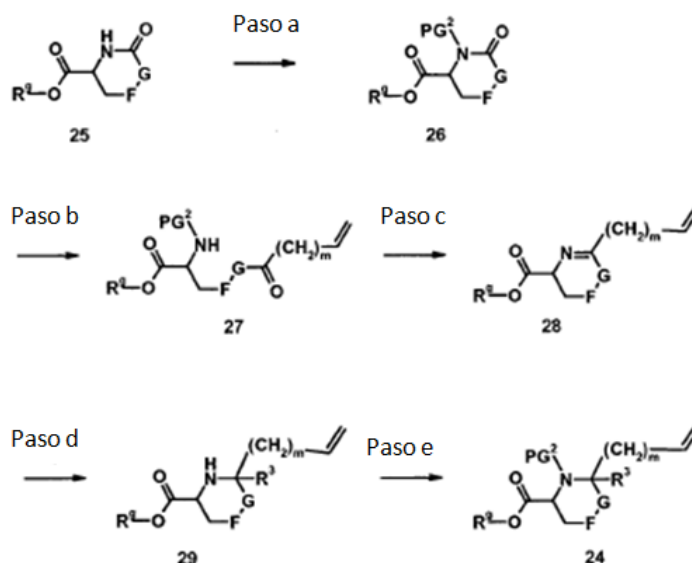
35 En el paso d, la imina 28 se reacciona con un reactivo Grignard con la fórmula general R³-Mg-Hal (Hal es Cl, Br o I), lo cual conduce al 29. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -78°C y 0°C, opcionalmente en presencia de un ácido Lewis tal como el eterato de trifluoruro de boro.

40 En el paso e, esquema 11, la amina secundaria 29 se protege, lo cual conduce al 24. En el caso en que PG² es terc-butoxicarbonilo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de reactivos y condiciones descritas en la materia, por ejemplo, mediante la utilización de dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente tal como el diclorometano.

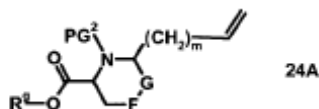
Los compuestos con la fórmula general 25 están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse tal y como se describe en la sección experimental.

45 En el esquema 11, PG², R⁹, F, G, R² y R³ son tal y como se define con anterioridad.

Esquema 11



Los compuestos con la fórmula 24, en los que R^3 es hidrógeno, se representan mediante la fórmula 24A. PG^2 es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, m es un número entero del 1 al 3, R^9 es metilo, etilo, terc-butilo o bencilo.



Los compuestos con la fórmula 24A pueden sintetizarse a partir del compuesto 27 (esquema 11) mediante la reacción con un reactivo de silano, por ejemplo, trifenilsilano o trietilsilano, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, preferiblemente tris(pentafluorofenil)borano, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -78°C y $+30^\circ\text{C}$.

El compuesto con la fórmula 24A también puede sintetizarse tal y como se describe en el esquema 12. PG^2 es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, R^9 es metilo, etilo, terc-butilo o bencilo, F y G son tal y como se define con anterioridad.

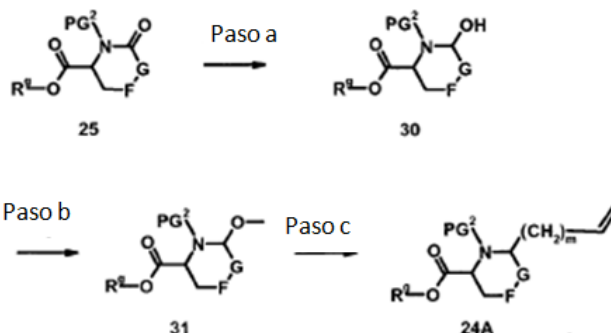
En el paso a, esquema 12, el compuesto de lactona 25 se reduce al lactol 30, mediante la utilización de reactivos y condiciones conocidas en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, trietilborohidruro de litio, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -78°C y 0°C .

En el paso b, esquema 12, el lactol 30 se convierte en el compuesto 31, mediante la utilización de reactivos y métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, el ácido 4-toluensulfónico, en metanol, a temperaturas de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

En el paso c, esquema 12, el compuesto 31 se transforma en el 24A, mediante la utilización de reactivos y métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de un reactivo Grignard con la fórmula general $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m\text{-Mg-Hal}$ (Hal es Cl, Br o I). Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano o dietiléter, a temperaturas de entre -78°C y 0°C , en presencia del complejo bromuro cobre (I) y dimetilsulfuro, y etarato de trifluoruro de boro. El reactivo de Grignard también puede estar ramificado, tal y como se expresa con la fórmula general $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-V-Mg-Hal}$, en la que V es tal y como se define con anterioridad.

De manera alternativa, en el caso en que m es 1, la reacción se lleva a cabo preferiblemente con aliltrimetilsilano, en presencia de un ácido de Lewis tal como el etarato de trifluoruro de boro, a temperaturas de entre -78°C y 0°C .

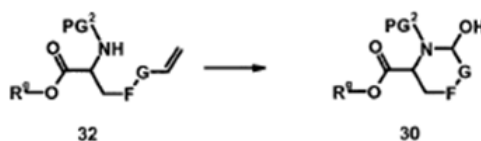
Esquema 12



En el esquema 12, PG², R⁹, F y G son tal y como se define con anterioridad.

- 5 Los compuestos con la fórmula general 30 también pueden sintetizarse a partir del alqueno 32, tal y como se describe en el esquema 13. PG² es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, R⁹ es metilo, etilo, terc-butilo o bencilo. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo de manera análoga al esquema 4, paso f. De manera alternativa, esta conversión se lleva a cabo a través de la ozonólisis, en disolventes tales como el diclorometano, el metanol o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre -78°C y 0°C, seguido del tratamiento con dimetilsulfuro.
- 10

Esquema 13



En el esquema 13, PG², R⁹, F y G son tal y como se define con anterioridad.

- 15 Los compuestos con la fórmula I pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezcla de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la resolución de los racematos, mediante la síntesis asimétrica o la cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención incluye todas estas formas.
- 20

- 25 Tal y como se describe con anterioridad, los compuestos con la fórmula (I) son antagonistas del receptor CCR2, con cierta actividad antagonista frente al CCR3 y al CCR5. Consecuentemente, estos compuestos previenen la migración de varias poblaciones de leucocitos a través del bloqueo de la estimulación del CCR2. Por consiguiente, se pueden utilizar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, tales como la enfermedad arterial periférica oclusiva, la isquemia crítica de extremidades (CLI), los pacientes con placas ateroscleróticas vulnerables, la agina inestable, la insuficiencias cardiaca congestiva, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión isquémica, el infarto, la cardiomiopatía, la reestenosis, la artritis reumatoide, la diabetes y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, el dolor neuropático, la aterotrombosis y/o las quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI, y el asma.
- 30

- 35 La indicación preferible es la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente de las enfermedades arteriales oclusivas periféricas o la aterotrombosis.

Por consiguiente, la invención también hace referencia a composiciones farmacológicas que incluyen un compuesto tal y como se define con anterioridad y un excipiente farmacológicamente aceptable.

- 40 Del mismo modo, la invención incluye compuestos tales y como se describen con anterioridad para su utilización como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad arterial oclusiva periférica, la isquemia de extremidades crítica, los pacientes con placas ateroscleróticas vulnerables, la angina inestable, la insuficiencias cardiaca congestiva, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión isquémica, el infarto, la
- 45

cardiomiopatía, la reestenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, el dolor neuropático, la aterotrombosis, las quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI, la alergia y el asma.

5 La invención también hace referencia a la utilización de compuestos tales como se describen con anterioridad para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad arterial oclusiva periférica, la isquemia de extremidades crítica, los pacientes con placas ateroscleróticas vulnerables, la angina inestable, la insuficiencias cardiaca congestiva, le hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión isquémica, el infarto, la
10 cardiomiopatía, la reestenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, el dolor neuropático, la aterotrombosis, las quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI, y el asma. Tales medicamentos incluyen un compuesto tal y como se describe con anterioridad.

15 La invención también hace referencia al proceso y a los intermediarios para la elaboración de los compuestos con la fórmula (I), así como al proceso para la elaboración de los intermediarios.

Mediante los siguientes ensayos se puede demostrar la actividad antagonista del receptor CCR2 que presentan los compuestos de la presente invención.

20 Ensayos de unión al receptor

Los ensayos de unión se llevaron a cabo con membranas de células CHOK1-CCR2B-a5 (Euroscreen) que sobreexpresaban de manera estable el CCR2B humano.

25 Las membranas se prepararon mediante la homogeneización de las células en 10 mM de Tris a pH de 7,4, 1 mM de EDTA, 0,05 mM de benzamidina, leupeptina a 6 mg/l y mediante la separación de los residuos a 1000g. Las membranas se aislaron a 100000g en 50 mM de Tris a pH de 7,4, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, glicerol al 10%, 0,05 mM de benzamidina, leupeptina a 6mg/l.

30 Para la unión, se añadieron los compuestos antagonistas del CCR2 a varias concentraciones en 50 mM de HEPES a pH de 7,2, 1 mM de CaCl₂, 5mM de MgCl₂, BSA al 0,5%, NaN₃ al 0,01%, junto con 100pM de ¹²⁵I-MCP-1 (PerkinElmer, 2200 Ci/mmol) a aproximadamente 5 fmol de las membranas con CCR2 y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 57,7 nM de MCP-1 (R&D Systems o preparado de Roche) como control inespecífico. Las membranas se recogieron mediante placas GF/B (filtro de fibra de vidrio; PerkinElmer),
35 equilibradas con polietilenimina al 0,3%, BSA al 0,2%, se secaron al aire y se determinó la unión mediante el conteo en un Topcounter (NXT Packard). Se definió la unión específica como la unión total menos la unión no específica, y habitualmente representa aproximadamente un 90-95% de la unión total. La actividad antagonista se indica como la concentración de inhibición requerida para un inhibición del 50% (CI₅₀) de la unión específica.

40 Ensayo de movilización de calcio

Las células CHOK1-CCR2B-a5 (from Euroscreen) que sobreexpresan de manera estable la isoforma B del receptor de la quimiocina humana 2 se cultivaron en el medio Nutrient Hams F12 suplementado con FBS al 5%, 100U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, 400 µg/ml de G418 y 5 µg/ml de puromicina.

45 Para el ensayo, las células se hicieron crecer durante la noche en placas negras claras de poliestireno de 384 pocillos de fondo plano (Costar) a 37 °C y CO₂ al 5%. Tras el lavado con DMEM, 20 mM de Hepes, 2,5 mM de probenecid, BSA al 0,1% (tampón de ensayo DMEM), las células se cargaron con 4 µM de Fluo-4 en el mismo tampón de ensayo DMEM durante 2 horas a 30 °C. Se sustrajo el exceso de tinta y se lavaron las células con el
50 tampón de ensayo DMEM. Las placas de 384 pocillos con el compuesto se prepararon con el tampón de ensayo DMEM/DMSO al 0,5% con o sin varias concentraciones de los compuestos del ensayo. Habitualmente, los compuestos se evaluaron en relación a su actividad agonista y antagonista.

55 Los compuestos del ensayo se añadieron a la placa del ensayo y se monitorizó la actividad agonista como fluorescencia durante 80 segundos con un FLIPR (488 nm de excitación; 510-570 nm de emisión; Molecular Devices). Tras 20-30 min. de incubación a 30 °C, se añadieron 20 nM de MCP-1 (R&D; Roche) y se monitorizó la fluorescencia de nuevo durante 80 segundos. Los aumentos en el calcio intracelular se describieron como las fluorescencias máximas tras la exposición a agonistas menos la fluorescencia basal previa a la exposición. La actividad antagonista se indica como la concentración inhibitoria requerida para la inhibición del 50% del incremento
60 específico de calcio.

Los compuestos I de la presente invención presentan valores de CI₅₀ en el ensayo de movilización de Ca de entre 1 nM y 10 µM, preferiblemente de entre 1 nM y 1,5 µM para el CCR2. La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

65

ES 2 455 266 T3

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
1	0,0058
2	0,0022
3	0,0604
4	0,0160
5	0,0679
6	0,0720
7	0,0250
8	0,1463
9	0,0689
12	0,0120
13	0,0127
14	0,0111
15	0,0328
16	0,0074
17	0,0029
18	0,0102
19	0,0334
20	0,1766
21	0,0038
22	0,0274
23	0,0144
24	0,0055
25	0,0200
26	0,0618
27	0,0494
28	0,0037
29	0,7743
30	0,0015
31	0,0019
32	0,0021
33	0,0027
35	0,0057
36	0,0093
37	0,3604
38	0,0088
39	0,1354
40	0,3404
41	0,0033
42	0,0404
43	0,0205
44	0,4732
45	0,1996
46	0,0264
47	0,0674
49	0,1443
51	0,0869
52	0,0147
53	0,0167
54	0,1698
55	0,0343
56	0,0810
57	0,1194
58	0,4139
59	0,1893
60	0,0482
61	0,0341
62	0,2205
63	0,0108
64	0,0143
65	0,0022
66	0,0030
67	0,0079

5 Los compuestos con la fórmula (I) y/o sus sales farmacológicamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacológicas para la administración enteral, parenteral o tópica. Éstas pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones para infusión; o por vía tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la vía oral.

10 La producción de las preparaciones farmacológicas puede llevarse a cabo de un modo que resultará familiar al experto en la materia, mediante la proporción de los compuestos descritos con la fórmula I y/o sus sales farmacológicamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales de transporte líquidos o sólidos, adecuados, no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles, y si desea, adyuvantes farmacológicos.

15 Los materiales transportadores no son únicamente materiales transportadores inorgánicos, sino que también pueden ser materiales transportadores orgánicos. Por consiguiente, se puede utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales transportadores para los comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en relación a la naturaleza de los ingredientes activos, los transportadores pueden no ser un requerimiento en el caso de las cápsulas de gelatina blandas). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa y el azúcar inverso. Los materiales transportadores adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, el glicerol y los aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados para las preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de la celulosa.

25 Los estabilizantes, los conservantes, los agentes humectantes, los agentes emulsificantes, los agentes de mejora de la consistencia, los agentes de mejora del sabor, las sales para la variación de la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes, los agentes enmascarantes y los antioxidantes habituales se tienen en consideración como adyuvantes farmacológicos.

30 La dosificación de los compuestos con la fórmula (I) puede variar dentro de unos límites amplios en relación de la enfermedad que se debe controlar, la edad y la condición individual del paciente y la vía de administración, y se ajustará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos se tiene en consideración una dosificación diaria de aproximadamente entre 1 y 1000 mg, especialmente de aproximadamente entre 1 y 300 mg. En relación a la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso, el compuesto puede administrarse en una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo entre 1 y 3 unidades de dosificación.

40 De manera conveniente, las preparaciones farmacológicas contienen aproximadamente 1-500 mg, preferiblemente 1-100 mg, de un compuesto con la fórmula (I).

50 Ejemplos

En general, los materiales de inicio y los reactivos, de los cuales no se describe explícitamente su ruta sintética, están disponibles a partir de fuentes comerciales o se preparan fácilmente mediante la utilización de métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar adicionalmente y no pretenden limitar el ámbito de la invención reivindicada.

55 Abreviaciones:

60 ac. = acuoso, Boc = terc-butoxicarbonilo, DCM = diclorometano, DMF = *N,N*-dimetilformamida, Et₃N = trietilamina, EtOAc = etilacetato, EtOH = etanol, HOAc = ácido acético, HPLC = cromatografía líquida a alta presión, ISP = pulverización iónica, MeOH = metanol, EM = espectrometría de masas, sat. = saturado/a, THF = tetrahidrofurano.

Intermediario 1

65 (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo

A) (S)-2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-propionato de metilo

5 Se añadieron a una solución de clorhidrato del éster de metilo de L-alanina (5,00 g, 35,8 mmol) en MeOH (100 ml) a 0°C dimetoxiacetaldehído (solución al 45% en terc-butilmetiléter, 12,0 ml, 47 mmol), sulfato de magnesio (38,8 g, 322 mmol), y cianoborohidruro de sodio (3,08 g, 46,6 mmol). Se sustrajo el baño de hielo y tras 16 h. se destruyó el exceso de reactivo mediante la adición cuidadosa de una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac. a 0°C. La mezcla de la reacción se distribuyó entre una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac. y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (5,50 g, 80%). Líquido amarillo claro, EM (ISP) = 192,2 (M+H)⁺.

10 B) (S)-2-[benciloxicarbonil-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-propionato de metilo

15 Se añadió cloroformato de bencilo (4,46 g, 24,8 mmol) a 0°C a una mezcla de (S)-2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-propionato de metilo (4,75 g, 24,8 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (4,17 g, 49,7 mmol) en acetona (25 ml) y agua (25 ml). Se sustrajo el baño de hielo y tras 2 h. la mezcla de la reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-EtOAc) proporcionó el compuesto del título (5,84 g, 72%). Aceite amarillo, EM (ISP) = 348,2 (M+Na)⁺.

20 C) (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo

25 Se calentó bajo reflujo una solución de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-propionato de metilo (2,94 g, 9,04 mmol) y 4-toluensulfonato de piridinio (1,13 g, 4,52 mmol) en 2-butanona (30 ml) y agua (8,6 ml, 54 mmol) durante 16 h., entonces la solución se distribuyó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 97%). Aceite amarillo, EM (ISP) = 348,3 (M+Na)⁺.

Intermediario 2

30 (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-propil)-amino]-propionato de metilo

35 Se añadió a una solución de clorhidrato del éster de metilo de L-alanina (6,00 g, 43,0 mmol) en MeOH (120 ml) a 0°C metacroleína (4,12 g, 56 mmol), sulfato de magnesio (46,6 g, 387 mmol) y cianoborohidruro de sodio (3,70 g, 56 mmol). Se sustrajo el baño de hielo y tras 16 h. se destruyó el exceso de reactivo mediante la adición cuidadosa de una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac. a 0°C. La mezcla de la reacción se distribuyó entre una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac. y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar una mezcla 1:1 de (S)-2-(2-metil-allilamino)-propionato de metilo y el compuesto del título (S)-2-isobutilamino-propionato de metilo (5,4 g). Esto se reaccionó con cloroformato de bencilo de manera análoga al intermediario 1B, lo cual condujo a la mezcla de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-metil-allil)-amino]-propionato de metilo y (S)-2-(benciloxicarbonilisobutil-amino)-propionato de metilo (9,8 g). Ésta se suspendió en acetona (60 ml) y agua (60 ml) y entonces se añadió peryodato de sodio (13,8 g, 64 mmol) y una solución de tetraóxido de osmio (2,5% en terc-butilalcohol, 2,2 ml, 0,43 mmol) a 0°C. Se sustrajo el baño de hielo y tras 16 h. la mezcla de la reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-EtOAc) produjo el compuesto del título (1,88 g, 14%). Aceite incoloro, EM: 294,1 (M+H)⁺.

45 Intermediario 3

(S)-2-[bencil-(2-oxo-propil)-amino]-propionato de metilo

50 Se calentó a 70°C una mezcla de clorhidrato del éster de metilo de N-bencilalanina (1,00 g, 4,35 mmol), cloroacetona (1,21 g, 13,1 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (951 mg, 11,3 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) y agua (1 ml) durante 2 días, y se distribuyó entre EtOAc y de una solución de 2 M de carbonato de sodio ac. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-EtOAc) produjo el compuesto del título (540 mg, 50%). Aceite incoloro, EM: 250,1 (M+H)⁺.

55 Intermediario 4

A) 4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-carboxilato de terc-butilo

60 Se añadió gel de sílice (tamaño de las partículas 32-63 μm, 60 mg) a una solución de 4-oxo-6-aza-espiro[2,5]octan-6-carboxilato de terc-butilo (solicitud de PCT Int. WO 2009010429; 1000 mg, 4,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml). Entonces se añadió lentamente una solución de trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro (3,1 g, 13,3 mmol) en tolueno (3,6 ml). La mezcla resultante se calentó a 70°C y entonces se agitó a esta temperatura durante 6 h. Se añadieron bicarbonato sódico (74,6 mg, 888 μmol), flurouro de potasio (258 mg, 4,44 mmol) y cloruro de metiltrioctilamonio (179 mg, 444 μmol) a 70°C y la mezcla se agitó a 70°C durante otras 15 h. La mezcla se refrigeró a temperatura ambiente y se inactivó en una solución de hidróxido de amonio ac. al 20% (10 ml) mientras que el pH

se mantuvo alrededor de 8,5. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; heptano → heptano/etilacetato 4:1) proporcionó el compuesto del título (852 mg, 78%). Sólido blanco, EM: 248,2 (M+H)⁺.

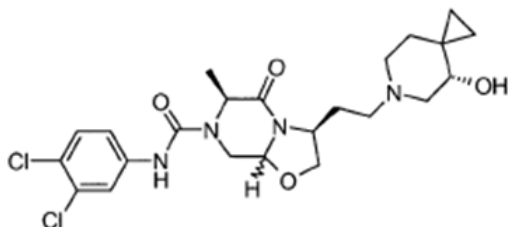
5 B) clorhidrato de 4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octano

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 3,29 ml, 13,2 mmol) a una solución de 4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-carboxilato de terc-butilo (592 mg, 2,39 mmol) en etanol (0,5 ml). Los disolventes se evaporaron para proporcionar un sólido blanco. El residuo sólido se lavó con terc-butilmetiléter para proporcionar el compuesto del título (404 mg, 92%). Sólido blanco, EM: 148,2 (M+H)⁺.

Ejemplos 1 y 2

15 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico y

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



Ejemplo 1: (S)-epímero

Ejemplo 2: (R)-epímero

20

A) (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo

25 Una solución de (S)-N-(benciloxicarbonil)-2-aminobutan-1,4-diol (8,00 g, 33,4 mmol) y monohidrato del ácido 4-toluensulfónico (318 mg, 1,67 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (320 ml) se agitó a temperatura ambiente, tras 2 h. se añadió 2-metoxipropano (7,71 g, 107 mmol), y después de 72 h. la mezcla de la reacción se distribuyó entre EtOAc y una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac.. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en DCM (200 ml) y tras adición de SiO₂ (80 g) y agua (4,8 ml) la suspensión se agitó durante 64 h. a temperatura ambiente. Tras la dilución con DCM y la adición de sulfato de magnesio anhidroso se sustrajo el material insoluble mediante la filtración a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó y se cromatografió (SiO₂; heptano/EtOAc 1:1) para proporcionar el compuesto del título (8,92 g, 96%). Aceite amarillo claro, EM (ISP) = 280,1 (M+H)⁺.

30

35 B) (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo

Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (6,39 g, 81,8 mmol) en DCM (25 ml) a -70°C a una solución de cloruro de oxalilo (5,59 g, 44,1 mmol) en DCM (90 ml), y tras 15 min. se añadió gota a gota una solución de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de bencilo (8,79 g, 31,5 mmol) en DCM (45 ml). Tras 60 min. se añadió Et₃N (15,9 g, 157 mmol) y después de 20 min. se sustrajo el baño de refrigeración y la mezcla de la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo cinco veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía (SiO₂; heptano/EtOAc 1:1) produjo el compuesto del título (8,52 g, 98%) en forma de un líquido amarillo claro.

40

45 C) (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo

A una solución de (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (8,51 g, 30,7 mmol) en DCM (140 ml) se añadieron clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (solicitud de PCT Int. WO 2009010429; 5,03 g, 30,7 mmol), Et₃N (3,11 g, 30,7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (9,11 g, 43,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h. la mezcla de la reacción se distribuyó entre una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac. y DCM. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (11,6 g, 97%). Goma amarilla clara, EM (ISP) = 389,3 (M+H)⁺.

50

55 D) [(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-carbamato de bencilo

Una solución de (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (5,00 g, 12,9 mmol) en MeOH/agua 9:1 (50 ml) se agitó a temperatura ambiente en presencia de la resina Amberlite® IR-120 (15,8 g). Después de 16 h., la resina se recogió mediante filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se

55

descartó y el producto se recuperó mediante la digestión de la resina Amberlite® tres veces en 7 M de una solución de amoniaco metanólico (60 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. Las soluciones de amoniaco se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (4,27 g, 95%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 349,3 (M+H)⁺.

5

E) (S)-6-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol

10

Una solución de [(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-carbamato de bencilo (350 mg, 1,00 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó durante 1½ h. a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) en presencia de paladio (10% en carbón activado, 35 mg) y luego se sustrajo el material insoluble mediante filtración a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (215 mg, 100%) Goma incolora, EM (ISP) = 215,3 (M+H)⁺.

15

F) (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

20

Una solución de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo ((intermediario 1; 570 mg, 2,04 mmol) y (S)-6-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (445 mg, 2,04 mmol) en tolueno (6 ml) se calentó a reflujo durante 16 h., entonces la mezcla de la reacción se concentró. La cromatografía (SiO₂; DCM → DCM/ MeOH/solución de amoniaco ac. al 25% 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (763 mg, 84%) en forma de una mezcla 70:30 de los epímeros (R) y (S). Espuma blanca, EM (ISP) = 446,2 (M+H)⁺.

25

G) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico y (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

30

Una solución de (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,45 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó durante 3½ h. a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) en presencia de paladio (10% en carbón activado, 96 mg), entonces se sustrajo el material insoluble mediante filtración a través de tierra diatomácea. El filtrado se concentró para proporcionar la (3S, 6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (130 mg). Ésta se disolvió de nuevo en DCM (2 ml) y se añadió isocianato de 3,4-diclorofenilo (88 mg, 0,45 mmol) a 0°C. Se sustrajo el baño de hielo, tras 30 min. se añadió dietilamina (16 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de la reacción se evaporó. La cromatografía (SiO₂; DCM → DCM/MeOH/ solución de amoniaco ac. al 25% 90:10:0,25) produjo la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S, 8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico [ejemplo 1; 17 mg, 8%; sólido blanco, EM 497,3 (M+H)⁺] y la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (ejemplo 2; 127 mg, 57%; espuma blanca, EM 497,3 (M+H)⁺).

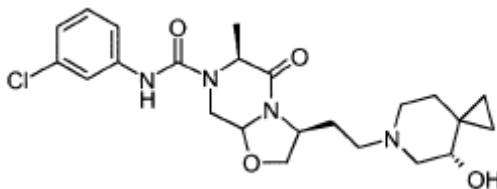
35

40

Ejemplo 3

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

45



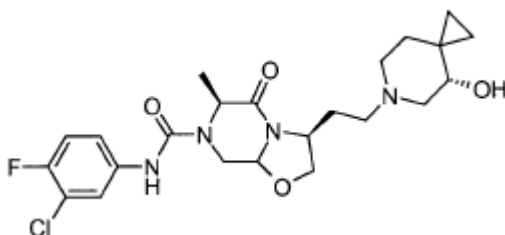
El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir del (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro [2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo (ejemplos 1/2F) e isocianato de 3-clorofenilo. Espuma blanca, EM: 463,2 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 4

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

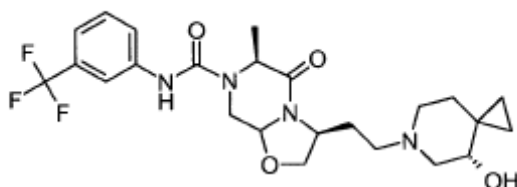
55



5 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir del (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo (ejemplos 1/2F) e isocianato de 3-cloro-4-fluorofenilo. Espuma blanca, EM: 481,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

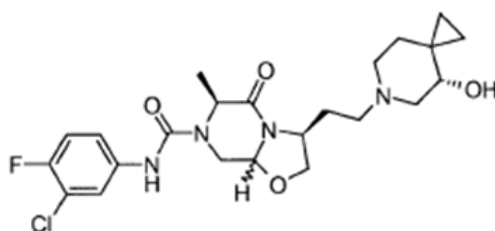
10 (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



15 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir del (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo (ejemplos 1/2F) y el isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo. Espuma blanca, EM: 497,3 (M+H)⁺.

Ejemplos 6 y 7

20 (3-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico y (3-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5] oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



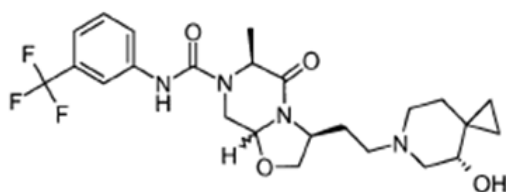
Ejemplo 6: (S)-epímero

Ejemplo 7: (R)-epímero

25 La mezcla de epímeros, (3-cloro-4-fluorofenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (ejemplo 4; 176 mg, 0,37 mmol) se separó mediante HPLC con la utilización de una columna Chiralpak[®] AD como la fase estacionaria y heptano/EtOH 70:30 como el eluyente. Esto proporcionó la (3-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico [ejemplo 6; 31 mg, 18%; sólido blanco, EM 481,3 (M+H)⁺] y la (3-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico [ejemplo 7; 107 mg, 61%; sólido blanco, EM 481,3 (M+H)⁺].

35 Ejemplos 8 y 9

40 (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico y (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5] oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



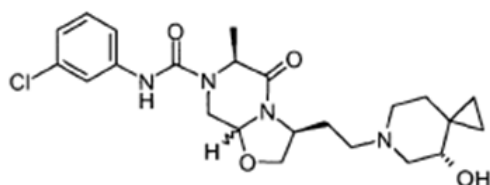
Ejemplo 8: (S)-epímero

Ejemplo 9: (R)-epímero

5 Los compuestos del título se produjeron de manera análoga a los ejemplos 6/7 mediante la separación por HPLC de la mezcla de epímeros, (3-trifluorometilfenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (ejemplo 5). Esto produjo el (S)-epímero [ejemplo 8; sólido blanco, EM 497,3 (M+H)⁺] y el (R)-epímero [ejemplo 9; sólido blanco, EM 497,3 (M+H)⁺].

Ejemplos 10 y 11

10 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico y (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

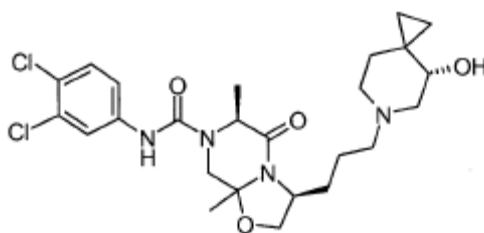


Ejemplo 10: (S)-epímero

Ejemplo 11: (R)-epímero

15 Los compuestos del título se produjeron de manera análoga a los ejemplos 6/7 mediante la separación por HPLC de la mezcla de epímeros, (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (ejemplo 3). Esto produjo el (S)-epímero [ejemplo 10; sólido blanco, EM 463,2 (M+H)⁺] y el (R)-epímero [ejemplo 11; sólido blanco, EM 463,2 (M+H)⁺].

20 Ejemplo 12
 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



A) (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo

30 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2A a partir de (S)-N-(benciloxycarbonil)-2-aminopentan-1,5-diol. Líquido amarillo claro.

B) (S)-2,2-dimetil-4-(3-oxo-propil)-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo

35 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2B a partir de (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de bencilo. Líquido amarillo claro.

C) (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo

40 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2C a partir de (S)-2,2-dimetil-4-(3-oxo-propil)-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Goma amarilla clara, EM (ISP) = 403,3 (M+H)⁺.

45 D) [(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-carbamato de bencilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2D a partir de (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5] oct-6-il)-propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo. Aceite incoloro, EM (ISP) = 363,4 (M+H)⁺.

E) (S)-6-((S)-4-amino-5-hidroxi-pentil)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol

El compuesto del título se produjo de manera análoga al procedimiento descrito en los ejemplos 1/2E a partir de [(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-carbamato de bencilo. Goma amarilla, EM (ISP) = 229,3 (M+H)⁺.

F) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2F a partir de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-propil)-amino]-propionato de metilo (intermediario 2) y (S)-6-((S)-4-amino-5-hidroxi-pentil)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Goma amarilla clara, EM: 472,4 (M+H)⁺.

G) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona

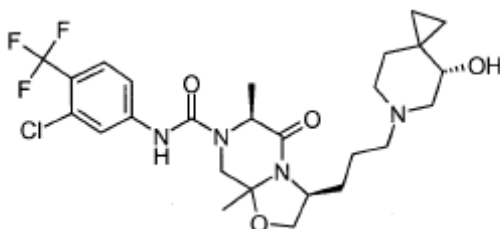
Una solución de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo (295 mg, 0,63 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó durante 1½ h. a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) en presencia de paladio (10% en carbón activado, 133 mg), y entonces se sustrajo el material insoluble mediante filtración a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (208 mg, 99%) Goma incolora, EM (ISP) = 338,3 (M+H)⁺.

H) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

Se añadió isocianato de 3,4-diclorofenilo (28 mg, 0,15 mmol) a 0°C a una solución de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (50 mg, 0,15 mmol), y luego se sustrajo el baño de hielo. Después de 30 min., la mezcla de la reacción se evaporó y el residuo se cromatografió (SiO₂; DCM → DCM/MeOH/solución de amoniaco al 25% 90:10:0,25) para producir el compuesto del título (57 mg, 73%). Goma incolora, EM: 525,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

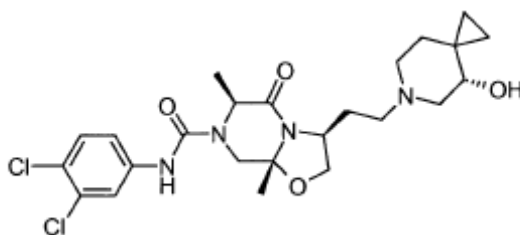
(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



Se añadió gota a gota una solución de 4-amino-2-clorobenzotrifluoruro (30 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) a 0°C a una solución de bis-(triclorometil)-carbonato (17 mg, 50 μmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y piridina (13 mg, 0,16 mmol). Se sustrajo el baño de hielo y tras 30 min. se añadió una solución de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (ejemplo 12G) en acetonitrilo (0,5 ml). Después de 3 h. la mezcla de la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM → DCM/MeOH/ solución de amoniaco al 25% 90:10:0,25) para producir el compuesto del título (39 mg, 47%). Sólido blanco, EM: 559,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



5 A) (3S,6S,8aR)-7-Bencil-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2F a partir de (S)-2-[bencil-(2-oxo-propil)-amino]-propionato de metilo (intermediario 3) y (S)-6-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (ejemplos 1/2E). Goma naranja, EM: 414,4 (M+H)⁺.

10 B) (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona

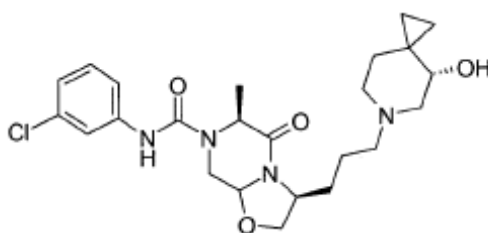
15 Una solución de (3S,6S,8aR)-7-bencil-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (160 mg, 0,39 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a 50°C durante 3 h. bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) en presencia de paladio (10% en carbón activado, 63 mg), y entonces se sustrajo el material insoluble mediante filtración a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 83%). Espuma blanquecina, EM: 324,5 (M+H)⁺.

20 C) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 12H a partir de (3S,6S,8aR)-7-bencil-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM: 511,4 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 15

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



30 A) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

35 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2F a partir de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxoetil)-amino]-propionato de metilo (intermediario 1) y (S)-6-((S)-4-amino-5-hidroxi-pentil)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (ejemplo 12E). Espuma marrón, EM: 458,4 (M+H)⁺.

40 B) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 12G a partir de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro [2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo. Aceite marrón claro, EM: 324,3 (M+H)⁺.

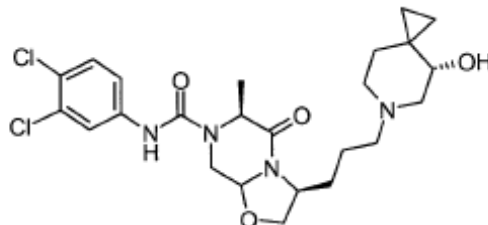
45 C) (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

50 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 12H a partir de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro [2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma amarillo claro, EM: 477,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

5



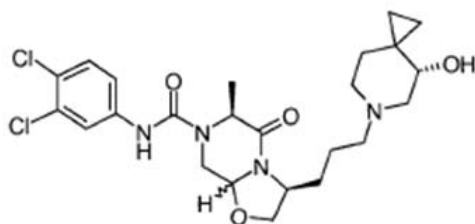
El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 12H a partir de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (ejemplo 15C) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM: 511,3 (M+H)⁺.

10

Ejemplos 17 y 18

(3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido y (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido

15



Ejemplo 17: (S)-epímero

Ejemplo 18: (R)-epímero

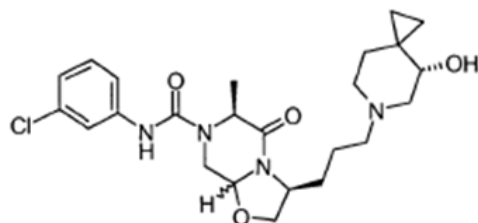
La mezcla de epímeros, (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (ejemplo 16; 210 mg, 0,41 mmol) se separó por HPLC mediante la utilización de una columna ReproSil Chiral-NR como la fase estacionaria y heptano/EtOH 70:30 como el eluyente. Esto proporcionó la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico [ejemplo 17; 106 mg, 50%; espuma blanca, EM 511,2 (M+H)⁺] y la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico [ejemplo 18; 65 mg, 31%; espuma blanca, EM: 511,2 (M+H)⁺].

25

Ejemplos 19 y 20

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico y (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

30



Ejemplo 19: (S)-epímero

Ejemplo 20: (R)-epímero

35

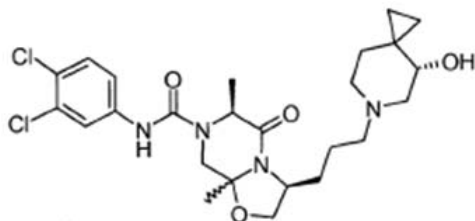
Los compuestos del título se produjeron de manera análoga a los ejemplos 17/18 mediante la separación por HPLC de la mezcla de epímeros, (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (ejemplo 15). Esto produjo el (S)-epímero [ejemplo 19; espuma blanca, EM 477,2 (M+H)⁺] y el (R)-epímero [ejemplo 20; espuma blanca, EM: 477,2 (M+H)⁺].

40

Ejemplos 21 y 22

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico y (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro [2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

5



Ejemplo 21: (S)-epímero

Ejemplo 22: (R)-epímero

La mezcla de epímeros, (3,4-diclorofenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxohexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (ejemplo 12; 50 mg, 95 μ mol) se separó por HPLC mediante la utilización de una columna LuxTM Cellulose-2 como la fase estacionaria y heptano/EtOH 70:30 como el eluyente. Esto proporcionó la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico [ejemplo 21; 3,5 mg, 7%; goma incolora, EM 525,2 (M+H)⁺] y la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo [3,2-a]piracin-7-carboxílico [ejemplo 22; 20 mg, 40%; sólido blanco, EM: 525,2 (M+H)⁺].

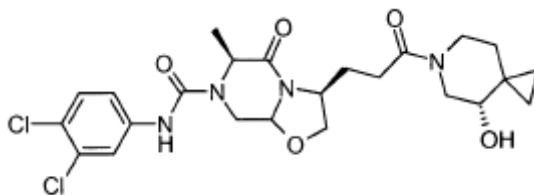
10

15

Ejemplo 23

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

20



A) (S)-2-amino-pentan-1,5-diol

25

Una solución de (S)-N-(benciloxycarbonil)-2-aminopentan-1,5-diol (2,00 g, 7,90 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) en presencia de paladio (10% en carbón activado, 1,68 g), y entonces se sustrajo el material insoluble mediante filtración a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (946 mg, 100%) en forma de un aceite incoloro.

30

B) (3S,6S)-3-(3-hidroxi-propil)-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

La condensación del (S)-2-[benciloxycarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (intermediario 1) con (S)-2-amino-pentan-1,5-diol de manera análoga a los ejemplos 1/2F produjo una mezcla casi estadística del compuesto del título [goma amarilla clara, EM: 349,3 (M+H)⁺] y (3S,SS)-5-hidroxi-3-metil-4-oxo-octahidro-9-oxa-2,4a-diazabenzociclohepten-2-carboxilato de bencilo [goma amarilla clara, EM:349,3 (M+H)⁺], que se separaron mediante una cromatografía en columna (SiO₂; DCM → DCM/MeOH/solución de amoniaco al 25% 90:10:0,25).

35

C) (3S,6S)-3-(2-carboxi-etil)-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

40

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29C a partir de (3S,6S)-3-(3-hidroxi-propil)-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo. Goma incolora, EM: 361,2 (M-H)⁻.

D) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

45

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de (3S,6S)-3-(2-carboxi-etil)-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Espuma blanca, EM: 472,4 (M+H)⁺.

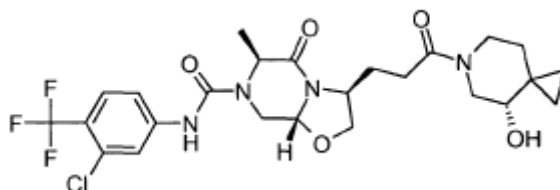
50

E) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-(S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

5 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM: 525,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

10 (3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



15 A) [(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-carbamato de bencilo

20 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de ácido (S)-5-hidroxi-4-(benciloxicarbonilamino)-pentanoico [preparado a partir de ácido N-(benciloxicarbonil)-L-glutámico según el procedimiento descrito en Indian J. Chem. 1988, 27B, 1124] y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Goma amarilla clara, EM: 377,4 (M+H)⁺.

B) (S)-4-amino-5-hidroxi-1-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-pentan-1-ona

25 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 23A a partir de [(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-carbamato de bencilo. Goma incolora, EM: 243,4 (M+H)⁺.

C) (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

30 La condensación del (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (intermediario 1) con (S)-4-amino-5-hidroxi-1-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-pentan-1-ona de manera análoga a los ejemplos 1/2F produjo una mezcla casi estadística del compuesto del título [goma marrón clara, EM: 472,4 (M+H)⁺], y su epímero, (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo [goma marrón clara, EM: 472,4 (M+H)⁺], que se separaron mediante una cromatografía en columna (SiO₂; DCM → DCM/MeOH/solución de amoníaco al 25% 90:10:0,25).

D) (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona

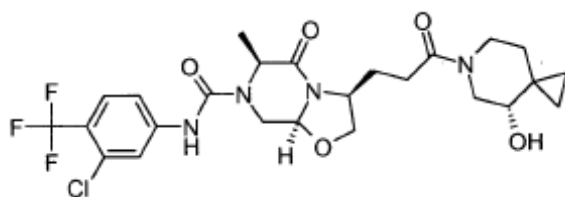
40 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 1E a partir del (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo. Goma amarilla clara, EM: 338,2 (M+H)⁺.

45 E) (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

50 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 13 a partir de (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona y 4-amino-2-clorobenzotrifluoruro. Goma incolora, EM: 559,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

55 (3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



5 A) (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona

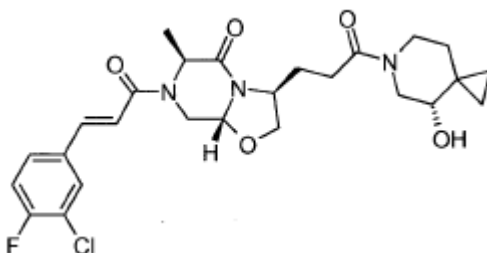
El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 1E a partir de (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo (ejemplo 24C). Goma incolora, EM: 338,2 (M+H)⁺.

10 B) (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

15 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 13 a partir de (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona y 4-amino-2-clorobenzotrifluoruro. Goma incolora, EM: 559,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

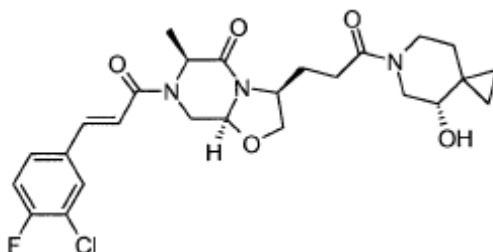
20 (3S,6S,8aR)-7-[(E)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxopropil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona



25 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (ejemplo 24D) y ácido 3-cloro-4-fluorocinámico. Sólido blanco, EM: 520,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

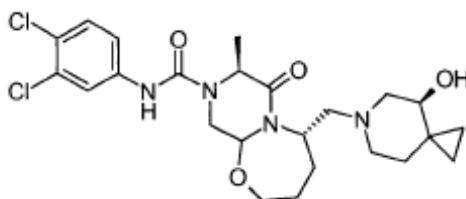
30 (3S,6S,8aS)-7-[(E)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxopropil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona



35 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (ejemplo 25A) y ácido 3-cloro-4-fluorocinámico. Sólido blanco, EM: 520,3 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 28

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,5S)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilmetil)-3-metil-4-oxo-octahidro-9-oxa-2,4a-diaza-benzociclohepten-2-carboxílico



5 A) (3S,5S)-5-((S)-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilmetil)-3-metil-4-oxo-octahidro-9-oxa-2,4a-diaza-benzociclohepten-2-carboxilato de bencilo

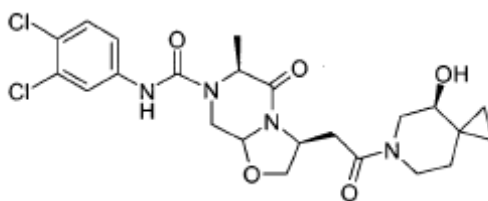
Se añadió el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (0,05 mg, 0,3 μ mol) a temperatura ambiente a una suspensión de (3S,5S)-5-hidroxi-3-metil-4-oxo-octahidro-9-oxa-2,4a-diaza-benzociclohepten-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 23B, 102 mg, 0,29 mmol) y ácido tricloroisocianúrico (72 mg, 0,29 mmol) en DCM (1 ml), y tras 5 min. la mezcla se lavó con una solución 1 M de sulfato sódico ac. y solución salina. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo [(3S,5S)-5-oxometil-3-metil-4-oxo-octahidro-9-oxa-2,4a-diaza-benzociclohepten-2-carboxilato de bencilo] se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión de clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (48 mg, 0,29 mmol), Et₃N (30 mg, 0,29 mmol), HOAc (35 mg, 0,58 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg, 0,32 mmol) en DCM, y después de 16 h. la mezcla de la reacción se refrigeró a 0°C y se distribuyó entre EtOAc y una solución 1 M de carbonato sódico ac. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; DCM \rightarrow DCM/MeOH/solución de amoníaco al 25% 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (70 mg, 52%). Goma amarilla clara, EM: 458,4 (M+H)⁺.

20 B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,5S)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilmetil)-3-metil-4-oxo-octahidro-9-oxa-2,4a-diaza-benzociclohepten-2-carboxílico

25 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,5S)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro [2,5]oct-6-ilmetil)-3-metil-4-oxo-octahidro-9-oxa-2,4a-diaza-benzociclohepten-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM: 511,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

30 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-oxo-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico



35 A) (S)-2-amino-butan-1,4-diol

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 23A a partir de (S)-N-(benciloxicarbonil)-2-aminobutan-1,4-diol. Aceite incoloro.

40 B) (3S,6S)-3-(2-hidroxi-etil)-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

45 La condensación del (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (intermediario 1) con (S)-2-amino-butan-1,4-diol de manera análoga a los ejemplos 1/2F produjo una mezcla casi estadística del compuesto del título [goma amarilla clara, EM: 335,5 (M+H)⁺] y (4S,7S)-4-hidroxi-3-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxilato de bencilo [goma amarilla clara, EM: 335,4 (M+H)⁺], que se separaron mediante una cromatografía en columna (SiO₂; DCM \rightarrow DCM/MeOH/solución de amoníaco al 25% 90:10:0,25).

C) (3S,6S)-3-carboximetil-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

50 Se añadieron simultáneamente soluciones de cloruro sódico (66 mg, 0,58 mmol en 0,5 ml agua) e hipoclorito sódico al 10% ac. (4 μ l, 6 μ mol en 0,2 ml agua) a 35°C a una mezcla de (3S,6S)-3-(2-hidroxi-etil)-6-metil-5-oxohexahidro-

oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo (98 mg, 0,29 mmol), radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (3 mg, 20 μ mol) en el tampón 1 M de fosfato potásico (pH de 6,85; 0,75 ml) y acetonitrilo (1 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 45°C durante 16 h., se refrigeró a 0°C, se diluyó con agua y EtOAc y se trató con una solución 1 M de tiosulfato de sodio. Entonces se ajustó el pH a 3-4 mediante la adición de una solución 2 M de ácido clorhídrico ac. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; DCM \rightarrow DCM/MeOH/solución de amoniaco al 25% 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (84 mg, 82%). Goma incolora, EM: 347,1 (M-H)⁻.

D) (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-oxo-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

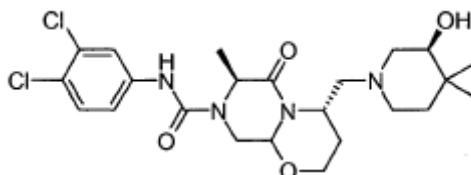
Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (138 mg, 0,36 mmol) a una solución de (3S,6S)-3-carboximetil-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo (84 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (39 mg, 0,24 mmol) y 4-metilmorfolina (73 mg, 0,73 mmol) en DMF (1 ml), y tras 16 h. la mezcla de la reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; DCM \rightarrow DCM/solución de amoniaco al 25% 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (106 mg, 96%). Goma incolora, EM: 458,5 (M+H)⁺.

E) (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-oxo-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6S)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro [2,5]oct-6-il)-2-oxo-etil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM: 511,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilmetil)-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxílico



A) (4S,7S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilmetil)-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxilato de bencilo

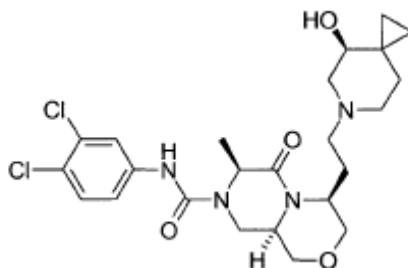
El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 28A a partir de (4S,7S)-4-hidroxi-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxilato de bencilo mediante la oxidación hasta el (4S,7S)-4-oxometil-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxilato de bencilo, que se sometió a una reacción de aminación reductiva con clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Goma amarilla clara, EM: 444,3 (M+H)⁺.

B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilmetil)-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxílico

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro [2,5]oct-6-ilmetil)-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM: 497,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico



A) (3S,5R)-3-allyl-5-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylate of tert-butyl

5 Se añadió una solución de tetraóxido de osmio (2,5% en *tert*-butilo alcohol, 0,49 ml, 77 μ mol) a 0°C a una solución de (S)-3-allyloxi-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionato de metilo (Org. Lett. 2007, 9, 3061; 1,00 g, 3,86 mmol) y una solución de 4-metilmorfolina-4-óxido ac. al 50% (1,81 g, 7,71 mmol) en THF/agua 2:1 (8 ml), y tras 1 h. se añadió peryodato de sodio (2,47 g, 11,6 mmol). Se sustrajo el baño de hielo, y tras 2 h. la mezcla de la reacción se trató con una solución al 10% de sulfito de sodio ac. (5,2 ml), se agitó durante otras 3 h. y entonces se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo [(3S,5R)-3-hidroxi-5-(((S)-1-metoxicarbonil-etilamino)-metil)-morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo] se disolvió en MeOH (5 ml), se trató con ácido 4-toluensulfónico monohidrato (66 mg, 0,39 mmol), se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó con una solución 1 M de hidrogenocarbonato de sodio ac. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el (3S,5R)-3-metoxi-5-(((S)-1-metoxicarbonil-etilamino)-metil)-morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo crudo (908 mg) en forma de un aceite marrón. Éste se disolvió en DCM (10 ml), se refrigeró a -78°C, se añadieron trifluoruroeterato de boro (928 mg, 6,54 mmol) y trimetilsilano de alilo (560 mg, 4,90 mmol), y tras 2 h. la mezcla de la reacción se vertió en una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac.. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; heptano/EtOAc 70:30) proporcionó el compuesto del título (601 mg, 55%). Aceite incoloro, EM: 308,1 (M+Na)⁺.

B) (3S,5R)-3-allyl-5-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylate of tert-butyl

25 Se añadió una solución de (3S,5R)-3-allyl-5-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxilato de *tert*-butilo (595 mg, 2,09 mmol) en THF (3 ml) a 0°C a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (158 mg, 4,17 mmol) en THF (3 ml), y tras 10 min. se destruyó el exceso de reactivo mediante la adición cuidadosa de una solución 1 M de hidróxido de sodio ac. La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (472 mg, 88%). Aceite incoloro, EM: 258,3 (M+H)⁺.

C) (3S,5S)-3-allyl-5-formyl-morpholine-4-carboxylate of tert-butyl

35 Se añadió dimetilsulfóxido (498 mg, 6,38 mmol) a -70°C a una solución de cloruro de oxalilo (405 mg, 3,19 mmol) en DCM (5 ml), y tras 15 min. se añadió una solución de (3S,5S)-3-allyl-5-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxilato de *tert*-butilo (547 mg, 2,13 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de la reacción se agitó a -70°C durante 30 min, se trató con Et₃N (1,29 g, 12,8 mmol), y tras 20 min. se sustrajo el baño de hielo. Después de 30 min., la mezcla de la reacción se lavó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac.. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (608 mg) en forma de una goma amarilla clara, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

D) (3S,5R)-3-allyl-5-[[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo

45 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (628 mg, 2,96 mmol) a 0°C a una solución de (3S,5S)-3-allyl-5-formilmorfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (608 mg, 2,12 mmol) y clorhidrato del éster de metilo de L-alanina (295 mg, 2,12 mmol) en DCM (8 ml), y tras 16 h. la mezcla de la reacción se distribuyó entre una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac. y DCM. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo [(3S,5R)-3-allyl-5-(((S)-1-metoxicarbonil-etilamino)-metil)-morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo, EM: 343,3 (M+H)⁺] se recogió en acetona (3,5 ml) y agua (3,5 ml), y tras adición de hidrogenocarbonato de sodio (355 mg, 4,23 mmol), la mezcla de la reacción se refrigeró a 0°C y se trató con cloroformato de bencilo (380 mg, 2,12 mmol). Se sustrajo el baño de hielo, y tras 1 h. la mezcla de la reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, 100%). Aceite amarillo claro, EM: 477,3 (M+H)⁺.

E) (4S,7S,9aR)-4-allyl-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo

55

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34C a partir de (3S,5R)-3-alil-5-[[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. Aceite amarillo claro, EM: 345,2 (M+H)⁺.

- 5 F) (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo

10 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (4S,7S,9aR)-4-alil-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Goma amarilla clara, EM: 458,5 (M+H)⁺.

G) (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

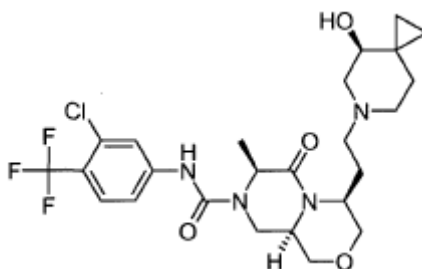
15 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2E a partir de (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo. Espuma gris claro, EM: 324,5 (M+H)⁺.

20 H) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 12H a partir de (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM: 511,3 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 32

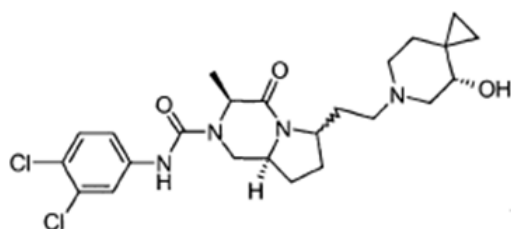
(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico



30 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 13 a partir de (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y 4-amino-2-clorobenzotrifluoruro (ejemplo 31G). Sólido amarillo claro, EM: 545,3 (M+H)⁺.

35 Ejemplos 33 y 34

40 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico y (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico



Ejemplo 33: (R)-epímero

Ejemplo 34: (S)-epímero

45 A) (S)-2-alil-5-formil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31 C a partir de (5S)-2-alil-5-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Org. Lett. 2004, 6, 1469). Líquido incoloro, EM: 240,2 (M+H)⁺.

B) (S)-2-alil-5-[[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31D a partir de (S)-2-alil-5-formil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante la aminación reductiva con clorhidrato del éster de metilo de L-alanina, seguido de la derivatización de la amina secundaria resultante, (S)-2-alil-5-[[((S)-1-metoxicarbonil-etilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, con cloroformato de bencilo. Líquido incoloro, EM: 461,2 (M+H)⁺.

C) (3S,8aS)-6-alil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

Una solución de (S)-2-alil-5-[[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (298 mg, 0,65 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. y luego se evaporó. El residuo se recogió en MeOH (3 ml) y tras adición de potasio carbonato (268 mg, 1,94 mmol) la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. y se distribuyó entre una solución de cloruro de amonio sat. ac. y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (221 mg, 100%). Sólido marrón claro, EM: 329,4 (M+H)⁺.

D) (3S,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

Se añadieron peryodato de sodio (206 mg, 0,96 mmol) y una solución de tetraóxido de osmio (2,5% en terc-butilalcohol, 33 µl, 3,3 µmol) a 0°C a una suspensión de (3S,8aS)-6-alil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (110 mg, 0,33 mmol) en acetona (1 ml) y agua (1 ml). Después de la sustracción del baño de hielo, la mezcla de la reacción se agitó durante 3 h. a temperatura ambiente y se distribuyó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, y se evaporó para producir (3S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-(2-oxoetil)-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo [EM: 331,2 (M+H)⁺]. Esto se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió a temperatura ambiente a una suspensión de clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (53 mg, 0,33 mmol), Et₃N (33 mg, 0,33 mmol), HOAc (39 mg, 0,66 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (77 mg, 0,36 mmol) en DCM (1 ml). Después de 16 h. la mezcla de la reacción se distribuyó entre EtOAc y una solución 1 M de carbonato de sodio ac. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; DCM → DCM/MeOH/solución de amoniaco al 25% 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (88 mg, 62%). Goma amarilla clara, EM: 442,4 (M+H)⁺.

E) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico

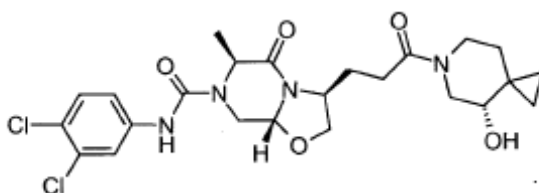
El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM: 495,4 (M+H)⁺.

F) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico y (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico

La mezcla de epímeros, (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico (55 mg, 0,11 mmol) se separó por HPLC mediante la utilización de una columna ReproSil Chiral-NR como la fase estacionaria y heptano/EtOH 60:40 como el eluyente. Esto proporcionó la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S, 6R,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico [ejemplo 33; 22 mg, 40%; sólido blanco, EM: 495,2 (M+H)⁺] y (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico [ejemplo 34; 18 mg, 33%; sólido blanco, EM: 495,2 (M+H)⁺].

Ejemplo 35

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo [3,2-a]piracin-7-carboxílico



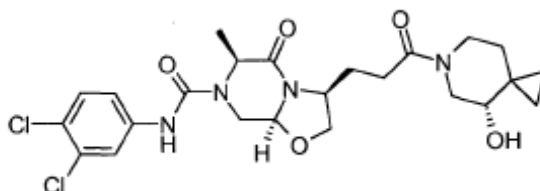
El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 12H a partir de (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (ejemplo 24D) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM: 525,3 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 36

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

10



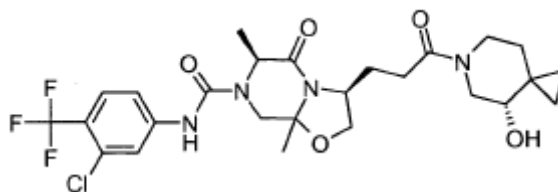
El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 12H a partir de (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona (ejemplo 25A) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM: 525,3 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 37

(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

20



A) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo

25

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2F a partir de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-propil)-amino]-propionato de metilo (intermediario 2) y (S)-6-((S)-4-amino-5-hidroxi-pentil)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (ejemplo 12E). Goma marrón clara, EM: 486,5 (M+H)⁺.

30

B) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2E a partir de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxilato de bencilo. Goma amarilla clara, EM: 352,4 (M+H)⁺.

35

C) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6,8a-dimetil-5-oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico

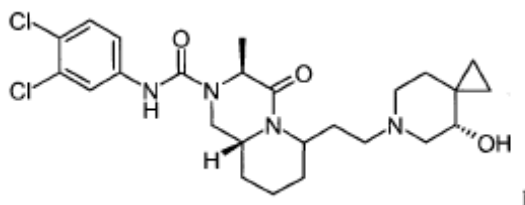
40

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 13 a partir de (3S,6S)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6,8a-dimetil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-5-ona y 4-amino-2-clorobenzotrifluoruro. Goma amarilla clara, EM: 573,2 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 38

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico



1

A) (R)-6-alil-piperidin-1,2-dicarboxilato de terc-butilo y 2-metilo

- 5 Se añadió gota a gota una solución de trietilborohidruro de litio (1 M en THF, 11,2 ml, 11,2 mmol) a una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-R-6-oxopiperidato metilo (J. Org. Chem. 1996, 61, 8496; 2,40 g, 9,33 mmol) en THF (30 ml), tras 90 min. la mezcla de la reacción se vertió en una solución medio saturada de hidrogenocarbonato de sodio ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml), se trató con ácido 4-toluensulfónico monohidrato (177 mg, 0,93 mmol), se agitó durante 2 h. a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de heptano-EtOAc) para proporcionar (R)-6-metoxi-piperidin-1,2-dicarboxilato de terc-butilo y 2-metilo (2,1 g) como la mezcla de epímeros. Ésta se disolvió en DCM (25 ml), se refrigeró a -78°C, y se trató con trimetilsilano de alilo (1,30 g, 11,4 mmol) y trifluorurooeterato de boro (2,16 g, 15,2 mmol), y tras 2 h. la mezcla de la reacción se vertió en una solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac.. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-EtOAc) proporcionó el compuesto del título (362 mg, 14%). Líquido amarillo claro, EM: 184,2 (M+H-Boc)⁺.

B) (R)-2-alil-6-hidroximetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31B a partir de (R)-6-alil-piperidin-1,2-dicarboxilato de terc-butilo y 2-metilo. Aceite incoloro, EM: 278,3 (M+Na)⁺.

C) (R)-2-alil-6-fomil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31 C a partir de (R)-2-alil-6-hidroximetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Aceite incoloro.

D) (R)-2-alil-6-[[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31D a partir de (R)-2-alil-6-formil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante la reacción de aminación reductiva con clorhidrato del éster de metilo de L-alanina, seguido de la derivatización de la amina secundaria resultante, (R)-2-alil-6-[[((S)-1-metoxicarbonil-etilamino)-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, con cloroformato de bencilo. Aceite amarillo, EM: 475,3 (M+H)⁺.

35 E) (3S,9aR)-6-alil-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

- 40 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34C a partir de (R)-2-alil-6-[[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Goma amarilla, EM: 343,2 (M+H)⁺.

F) (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[12-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

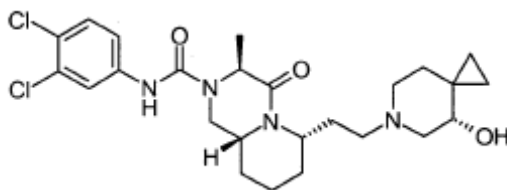
- 45 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (3S,9aR)-6-alil-3-metil-4-oxooctahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Espuma blanca, EM: 456,4 (M+H)⁺.

G) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico

- 50 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM: 509,3 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 39

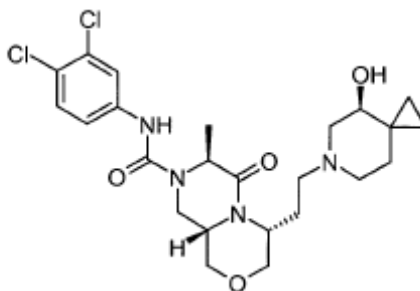
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,9aR)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico



La mezcla de epímeros, (3,4-diclorofenil)-amida del ácido (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico (ejemplo 38; 41 mg, 80 μ mol) se separó por HPLC mediante la utilización de una columna Chiralpak[®] AD como la fase estacionaria y heptano/EtOH 70:30 como el eluyente. Esto proporcionó la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico (16 mg, 39%; espuma amarillo claro, EM: 509,3 (M+H)⁺). El otro epímero, (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R, 9aR)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico, no se obtuvo en una forma pura.

10 Ejemplo 40

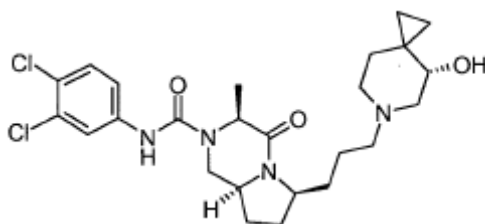
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4R,7S,9aS)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico



El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31, pasos A-F, iniciando a partir del (R)-3-alliloxi-2-tertbutoxicarbonilamino-propionato de metilo, que se sintetizó del mismo modo que el (S)-enantiómero, tal y como se describe en *Org. Lett.* 2007, 9, 3061. Espuma blanca, EM: 511,4 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 41

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxílico



A) (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-non-8-enoato de bencilo

30 A una solución de (S)-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo y 1-terc-butilo (*Org. Lett.* 2004, 5, 1469; 450 mg, 1,41 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de bromuro 3-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 3,38 ml, 1,69 mmol) a -40°C, y tras 3 h. se añadió una solución de cloruro de amonio sat. ac. (5 ml). La mezcla de la reacción se distribuyó entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, heptano/EtOAc 2:1) proporcionó el compuesto del título (329 mg, 62%). Aceite incoloro, EM: 376,4 (M+H)⁺.

B) (2S,5S)-2-but-3-enil-5-hidroxi-5-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Se añadió una solución de (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-non-8-enoato de bencilo en DCM (5 ml) a -78°C a una solución de trifenilsilano (496 mg, 1,90 mmol) y tris(pentafluorofenil)borano (55 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 ml), y tras 30 min. se sustrajo el baño de refrigeración y se dejó que la mezcla de la reacción alcanzara la temperatura

ambiente durante 2 h. Después de la refrigeración a -78°C , se añadió una solución de otrifenilsilano (496 mg, 1,90 mmol) y tris(pentafluorofenil)borano (55 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 ml) a la mezcla de la reacción, y tras 30 min. se sustrajo el baño de refrigeración. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h., se trató con Et_3N (1 ml) y tras 20 min. se distribuyó entre una solución de cloruro de amonio sat. ac. y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO_2 ; heptano/EtOAc3:1) proporcionó una mezcla inseparable de (2S,5S)-5-but-3-enil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo y 1-terc-butilo, y reactivos inespecíficos. Esta mezcla se disolvió en THF (2,5 ml) y se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (65 mg, 1,71 mmol) en THF (2,5 ml), y tras 20 min. se destruyó el exceso de reactivo mediante la adición de agua (2 ml), EtOAc y una solución 2 M de hidróxido de sodio ac. (1 ml). La mezcla de la reacción se filtró a través de tierra diatomácea, el filtrado se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO_2 ; heptano/EtOAc 3:1) proporcionó el compuesto del título (179 mg, 82%). Aceite incoloro, EM: 256,3 (M+H)⁺.

C) (2S,5S)-2-but-3-enil-5-formil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31C a partir de (2S,5S)-2-but-3-enil-5-hidroximetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Aceite amarillo claro, EM: 254,3 (M+H)⁺.

D) (2S,5S)-2-[[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-5-but-3-enil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31D a partir de (2S,5S)-2-but-3-enil-5-formil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante la aminación reductiva con clorhidrato del éster de metilo de L-alanina, seguido de derivatización de la amina secundaria resultante, (2S,5S)-2-but-3-enil-5-[[((S)-1-metoxicarbonil-etilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, con clorofornato de bencilo. Aceite incoloro, EM: 475,3 (M+H)⁺.

E) (3S,6S,8aS)-6-but-3-enil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34C a partir de (2S,5S)-2-[[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-5-but-3-enil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Aceite incoloro, EM: 343,2 (M+H)⁺.

F) (3S,6S,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

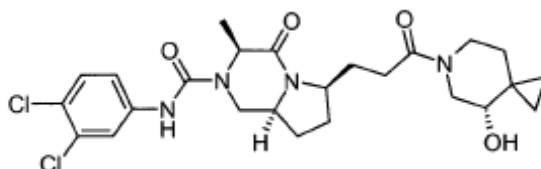
El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (3S,6S,8aS)-6-but-3-enil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Goma incolora, EM: 456,5 (M+H)⁺.

G) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxílico

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6S,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM: 509,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxílico



A) (3S,6R,8aS)-6-(2-carboxi-etil)-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

Una mezcla de (3S,6S,8aS)-6-but-3-enil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 41E; 80 mg, 0,23 mmol), peryodato de sodio (200 mg, 0,93 mmol) y cloruro de rutenio(III) hidrato (3 mg, 12 μmol) en tetracloruro de carbono (0,5 ml), acetonitrilo (0,5 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7½ h. y luego se distribuyó entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de

magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 94%). Goma marrón, EM: 361,2 (M+H)⁺.

5 B) (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

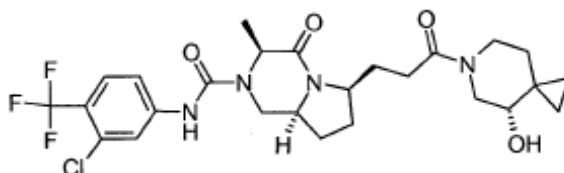
El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de (3S,6R,8aS)-6-(2-carboxi-etil)-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Goma amarilla clara, EM: 470,4 (M+H)⁺.

10 C) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM: 523,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

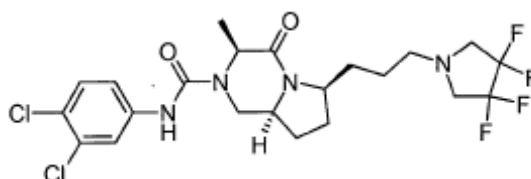
20 (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico



25 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 42B) e isocianato de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo (Solicitud de patente europea EP 290902). Goma incolora, EM: 557,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 44

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico



35 A) (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

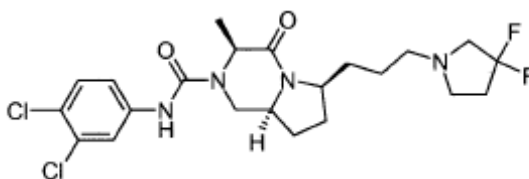
40 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (3S,6S,8aS)-6-but-3-enil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 41 E) y clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina. Goma incolora, EM: 472,4 (M+H)⁺.

45 B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM: 525,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 45

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-6-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico



5 A) (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

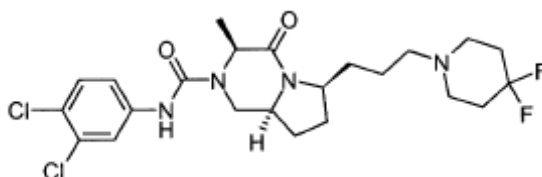
El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (3S,6S,8aS)-6-but-3-enil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 41E) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. Goma incolora, EM: 436,3 (M+H)⁺.

10 B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM: 489,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

20 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-6-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxílico



25 A) (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

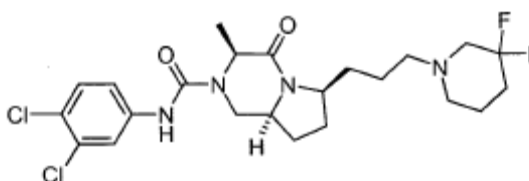
30 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (3S,6S,8aS)-6-but-3-enil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 41E) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. Goma incolora, EM: 450,3 (M+H)⁺.

B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxílico

35 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM: 503,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

40 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-6-[3-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxílico



45 A) (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (3S,6S,8aS)-6-but-3-enil-3-metil-4-oxo-hexahidro-pirroló[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 41 E) y clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina. Goma incolora, EM: 450,3 (M+H)⁺.

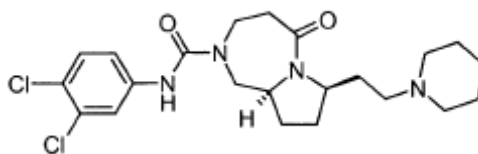
- 5 B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirroló[1,2-a]piracin-2-carboxílico

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6S,8aS)-3-metil-4-oxo-6-[3-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-propil]-hexahidro-pirroló[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM: 503,2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 48

- 15 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (7R,9aS)-5-Oxo-7-(2-piperidin-1-il-etil)-hexahidro-pirroló[1,2-a][1,4]diecepin-2-carboxílico



- 20 A) (2R,5S)-2-alil-5-formil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31C a partir de (2R,5S)-2-alil-5-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Org. Lett. 2004, 6, 1469). Aceite incoloro, EM: 240,2 (M+H)⁺.

- 25 B) (2R,5S)-2-alil-5-[[benciloxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31D a partir de (2R,5S)-2-alil-5-formil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante la aminación reductiva con clorhidrato del 3-aminopropionato de terc-butilo, seguido de la derivatización de la amina secundaria resultante, (2R,5S)-2-alil-5-[(2-terc-butoxicarbonil-etilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, con clorofornato de bencilo. Aceite incoloro, EM: 503,4 (M+H)⁺.

30

- C) (7R,9aS)-7-alil-5-oxo-hexahidro-pirroló[1,2-a][1,4]diecepin-2-carboxilato de bencilo

Una solución de (2R,5S)-2-alil-5-[[benciloxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (875 mg, 1,74 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) se agitó durante 2½ h. a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y entonces se añadieron 4-metilmorfolina (528 mg, 5,23 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (993 mg, 2,61 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 16 h. a temperatura ambiente y entonces se distribuyó entre agua y etilacetato. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-etilacetato) proporcionó el compuesto del título (479 mg, 84%). Goma incolora, EM: 329,4 (M+H)⁺.

35

40

- D) (7R,9aS)-5-Oxo-7-(2-piperidin-1-il-etil)-hexahidro-pirroló[1,2-a][1,4]diecepin-2-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (7R,9aS)-7-alil-5-oxo-hexahidropirroló[1,2-a][1,4]diecepin-2-carboxilato de bencilo y piperidina. Goma incolora, EM: 400,3 (M+H)⁺.

45

- E) (3,4-diclorofenil)-amida del ácido (7R,9aS)-5-Oxo-7-(2-piperidin-1-il-etil)-hexahidro-pirroló[1,2-a][1,4]diecepin-2-carboxílico

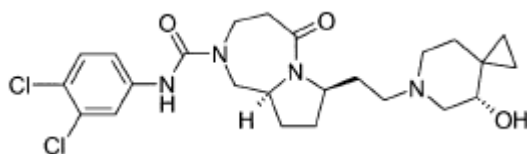
El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (7R,9aS)-5-oxo-7-(2-piperidin-1-iletal)-hexahidro-pirroló[1,2-a][1,4]diecepin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM: 453,3 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 49

55

- (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (7R,9aS)-7-[2-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-5-oxo-hexahidro-pirroló[1,2-a][1,4]diecepin-2-carboxílico



5 A) (7R,9aS)-7-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-5-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxilato de bencilo

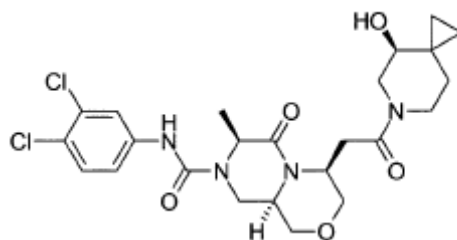
El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (7R,9aS)-7-alil-5-oxo-hexahidropirrol[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 48C) y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Goma incolora, EM: 442,4 (M+H)⁺.

10 B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (7R,9aS)-7-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-5-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (7R,9aS)-7-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-5-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM: 495,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

20 (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)-2-oxoetil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



25 A) (4S,7S,9aR)-4-carboximetil-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 42A a partir de (4S,7S,9aR)-4-alil-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo (ejemplo 31E). Aceite marrón oscuro, EM: 361,2 (M-H)⁻.

30 B) (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-oxo-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo

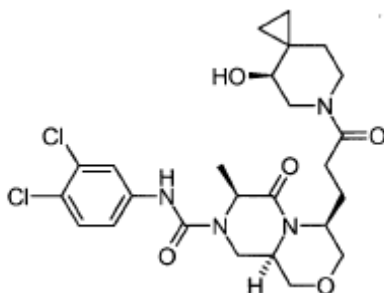
35 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de (4S,7S,9aR)-4-carboximetil-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Aceite amarillo claro, EM: 472,2 (M+H)⁺.

C) (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)-2-oxoetil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida

40 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-oxo-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM: 525,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

45 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino [2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico



5 A) (3S,5R)-3-alil-5-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31D a partir de (3S,5S)-3-alil-5-formil-morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 31C) mediante la aminación reductiva con clorhidrato del éster de terc-butilo de L-alanina, seguido de la derivatización de la amina secundaria resultante, (3S,SR)-3-alil-5-[[((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-metil]-morfolina-4-carboxilato de terc-butilo, con clorofornato de bencilo. Aceite amarillo claro, EM: 519,4 (M+H)⁺.

15 B) (3R,5S)-3-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-5-(3-hidroxi-propil)-morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

20 A una solución de (3S,5R)-3-alil-5-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, 8,68 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se añadió una solución de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano, 36,4 ml, 18,2 mmol) a 0°C, y tras 2½ h. se añadió otra porción de la solución de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano, 20,8 ml, 10,4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante otros 45 min. a 0°C y entonces se añadieron metanol (80 ml), agua (115 ml) y perborato de sodio tetrahidrato (37,3 g, 242 mmol). Después de 90 min. se sustrajo el baño de hielo, y tras la agitación durante 16 h. la mezcla de la reacción se distribuyó entre etilacetato y agua. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-etilacetato) proporcionó el compuesto del título (3,76 g, 81%). Goma incolora, EM: 537,5 (M+H)⁺.

25 C) (4S,7S,9aR)-4-(3-hidroxi-propil)-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo

30 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 48C a partir de (3R,5S)-3-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-5-(3-hidroxi-propil)-morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. Goma incolora, EM: 363,3 (M+H)⁺.

35 D) (4S,7S,9aR)-4-(2-Carboxi-etil)-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29C a partir de (4S,7S,9aR)-4-(3-hidroxi-propil)-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo. Goma amarilla clara, EM: 377,4 (M+H)⁺.

40 E) (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1A]oxacin-8-carboxilato de bencilo

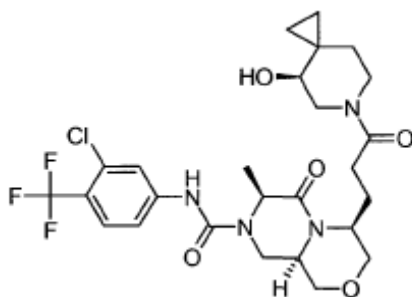
El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de (4S,7S,9aR)-4-(2-carboxi-etil)-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Aceite amarillo claro, EM: 486,3 (M+H)⁺.

45 F) (3,4-diclorofenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico

El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma amarilla clara, EM: 539,3 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 52

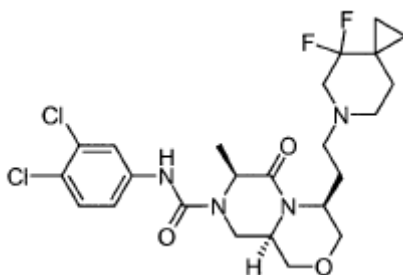
(4S,7S,9aR)-N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)-3-oxopropil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



5 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo (ejemplo 51E) e isocianato de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo. Espuma blanca, EM: 573,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

10 (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



15 A) (4S,7S,9aR)-bencil-4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato

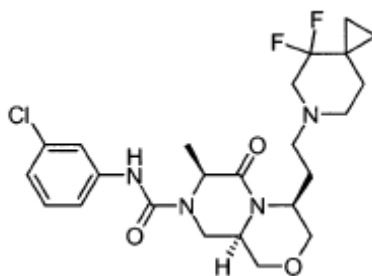
20 El compuesto del título se produjo en analogía a los ejemplos 33/34D a partir de (4S,7S,9aR)-4-alil-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo (ejemplo 31E) y clorhidrato de 4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octano (intermediario 4). Goma marrón, EM: 478,2 (M+H)⁺.

B) (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida

25 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM:531,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

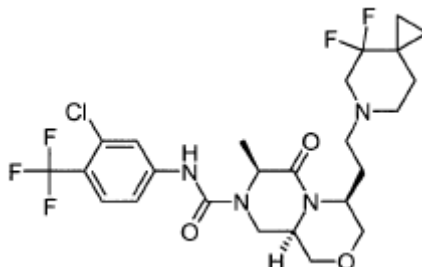
30 (4S,7S,9aR)-N-(3-clorofenil)-4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



35 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato (ejemplo 53A) e isocianato de 3-clorofenilo. Espuma blanca, EM: 497,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

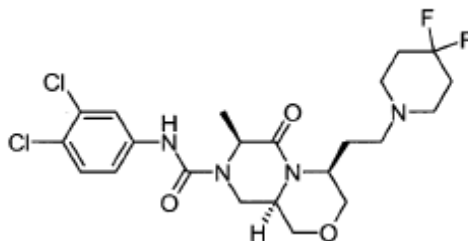
- 5 (4S,7S,9aR)-N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



- 10 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato (ejemplo 53A) e isocianato de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo. Sólido blanco, EM: 565,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

- 15 (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



- 20 A) (4S,7S,9aR)-bencilo-4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato

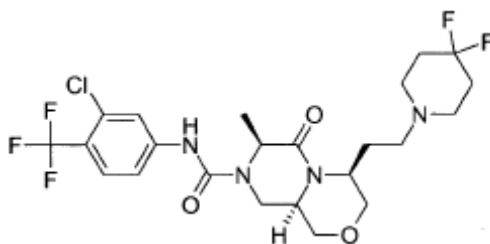
- 25 El compuesto del título se produjo en analogía a los ejemplos 33/34D a partir de (4S,7S,9aR)-4-alil-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo (ejemplo 31E) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. Goma negra, EM: 452,2 (M+H)⁺.

- B) (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida

- 30 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato e isocianato de 3,4-diclorfenilo. Espuma blanca, EM: 505,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

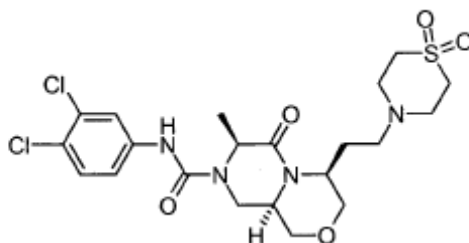
- 35 (4S,7S,9aR)-N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



5 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato (ejemplo 56A) e isocianato de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo. Espuma blanca, EM: 539,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

10 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico



15 A) (4S,7S,9aR)-bencil-4-(2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato

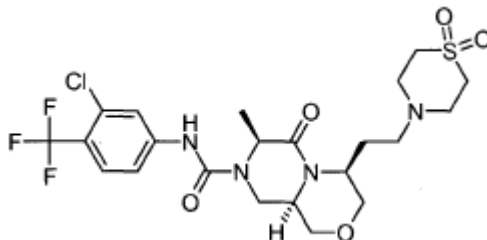
20 El compuesto del título se produjo en analogía a los ejemplos 33/34D a partir de (4S,7S,9aR)-4-alil-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxilato de bencilo (ejemplo 31E) y 1,1-dióxido de tiomorfolina. Goma negra, EM: 452,2 (M+H)⁺.

B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico

25 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM: 519,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

30 (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-(1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico

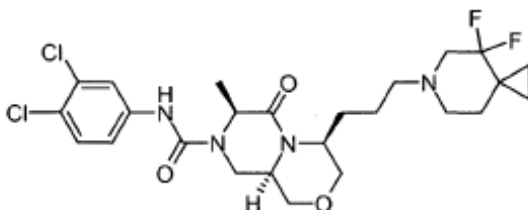


35 B) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-7-metil-6-oxo-hexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico

40 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato (ejemplo 58A) e isocianato de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo. Espuma blanca, EM: 553,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

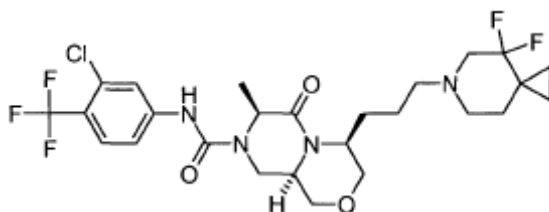
- 5 (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(3-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)propil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



- 10 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(3-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)propil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato (ejemplo 60A) e isocianato de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo. Espuma blanca, EM: 579,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

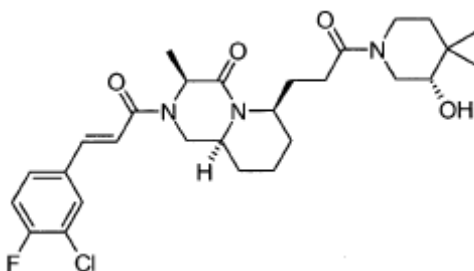
- 15 (4S,7S,9aR)-N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(3-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)propil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida



- 20 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (4S,7S,9aR)-bencilo 4-(3-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)propil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxilato (ejemplo 60A) e isocianato de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo. Espuma blanca, EM: 579,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

- 25 (3S,6R,9aS)-2-[(E)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acrilóil]-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxopropil]-3-metil-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-4-ona



- 30 A) (2S,6R)-6-alil-piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo

- 35 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 38A a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-R-6-oxopipercolato de metilo (preparado manera análoga al procedimiento descrito para el (S)-enantiómero (J. Org. Chem. 1996, 61, 8496). Líquido amarillo claro, EM: 284,2 (M+H)⁺.

- B) (2R,6S)-2-alil-6-hidroximetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31B a partir de (2S,6R)-6-alil-piperidin-1,2-dicarboxilato de terc-butilo y 2-metilo. Aceite incoloro, EM: 256,3 (M+H)⁺.

- C) (2R,6S)-2-alil-6-formil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31C a partir de (2R,6S)-2-alil-6-hidroximetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Aceite incoloro, EM: 254,3 (M+H)⁺.

- 5 D) (2R,6S)-2-alil-6-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 31D a partir de (2R,6S)-2-alil-6-formil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante la reacción de aminación reductiva con clorhidrato del éster de terc-butilo de L-alanina, seguido de la derivatización de la amina secundaria resultante, (R)-2-alil-6-(((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, con clorofornato de bencilo. Aceite amarillo claro, EM: 517,4 (M+H)⁺.

- 15 E) (2S,6R)-2-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-6-(3-hidroxi-propil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 51B a partir de (2R,6S)-2-alil-6-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Goma incolora, EM: 535,4 (M+H)⁺.

- 20 F) (3S,6R,9aS)-6-(3-hidroxi-propil)-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

25 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 48C a partir de (2S,6R)-2-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-6-(3-hidroxi-propil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Goma incolora, EM: 361,4 (M+H)⁺.

- G) (3S,6R,9aS)-6-(2-Carboxi-etil)-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

30 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29C a partir de (3S,6R,9aS)-6-(3-hidroxi-propil)-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo. Goma incolora, EM: 373,4 (M-H)⁻.

- H) (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

35 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de (3S,6R,9aS)-6-(2-carboxi-etil)-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Espuma blanca, EM: 484,5 (M+H)⁺.

- I) (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-4-ona

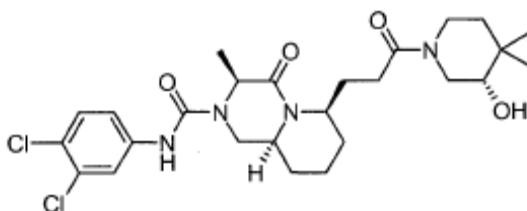
40 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 12G a partir de (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo. Espuma gris claro, EM: 350,4 (M+H)⁺.

- 45 J) (3S,6R,9aS)-2-[(E)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-4-ona

50 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 29D a partir de (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-4-ona y ácido 3-cloro-4-fluorocinámico. Espuma blanca, EM: 532,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

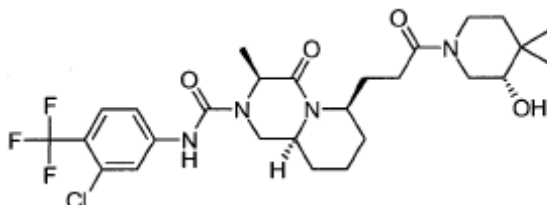
55 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico



El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 12H a partir de (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-4-ona (ejemplo 62I) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM: 537,3 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 64

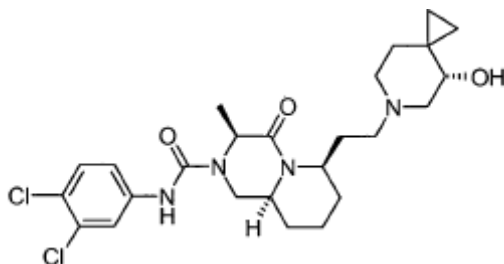
(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico



10 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 12H a partir de (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-4-ona (ejemplo 62I) e isocianato de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo. Espuma blanca, EM: 571,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 65

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico



20 A) (3S,6R,9aS)-6-alil-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

25 El compuesto del título se produjo de manera análoga al ejemplo 48C a partir de (2R,6S)-2-alil-6-[[benciloxicarbonil-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etil)-amino]-metil]-piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 62D). Goma incolora, EM: 343,2 (M+H)⁺.

30 B) (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo

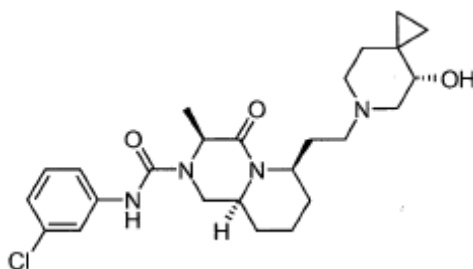
El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 33/34D a partir de (3S,6R,9aS)-6-alil-3-metil-4-oxooctahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol. Espuma blanca, EM: 456,5 (M+H)⁺.

35 C) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM: 509,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

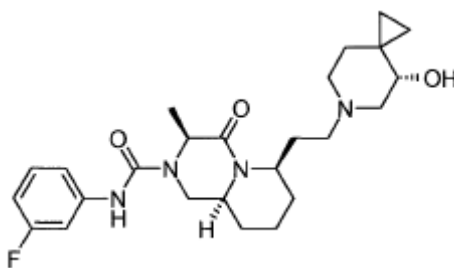
45 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico



5 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 65B) e isocianato de 3-clorofenilo. Espuma amarillo claro, EM: 475,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

10 (3-fluoro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico



15 El compuesto del título se produjo de manera análoga a los ejemplos 1/2G a partir de (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxilato de bencilo (ejemplo 65B) e isocianato de 3-fluorofenilo. Espuma amarillo claro, EM: 459,4 (M+H)⁺.

Ejemplo A

20 Los comprimidos recubiertos con una película que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto con la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidrosa	60,0 mg	70,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Esterato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

25 El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón sódico y esterato de magnesio y se comprime para producir núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución acuosa/suspensión del recubrimiento en forma de película mencionado con anterioridad.

Ejemplo B

30

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto con la fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan, se mezclan y se rellenan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

5

Las soluciones inyectables pueden presentar la siguiente composición:

Compuesto con la fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. para ajustar el pH a 5,0
Agua para las soluciones inyectables	Para ajustar a 1,0 ml

10

El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para la inyección (parte). El pH se ajusta a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se rellena en viales mediante la utilización de un excedente apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

15

Las cápsulas blandas de gelatina que incluyen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

Contenidos de la cápsula	
Compuesto con la fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite hidrogenado de semillas de soja	8,0 mg
Aceites parcialmente hidrogenados de plantas	34,0 mg
Aceite de semillas de soja	110,0 mg
Peso de los contenidos de la cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol al 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

20

El ingrediente activo se disolvió en una fusión caliente de los otros ingredientes y la mezcla se relleno en cápsulas blandas de gelatina del tamaño apropiado. Las cápsulas blandas de gelatina rellenas se trataron de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo E

25

Los sobrecitos que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

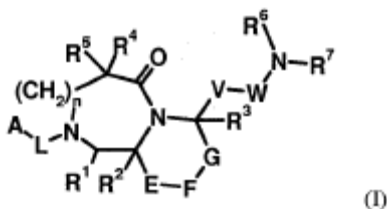
Compuesto con la fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Esterato de magnesio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

30

El ingrediente activo se mezcló con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con esterato de magnesio y aditivos aromatizantes y se relleno en sobrecitos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula (I)



5

en la que

10

A es arilo, heteroarilo, arilmetilo o heteroarilmetilo, en la que dichos anillos se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye un halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

E es CH₂ o O;

15

F es CH₂, O, N(R⁸), S, SO o SO₂;

G es un enlace simple, CH₂, o CH₂CH₂, con la condición de que cuando E es O entonces F no es O, S, SO o SO₂;

20

L es un enlace, NH-C(=O), NH-C(=S), o CH=CH-C(=O);

R¹, R² y R³ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:

25

- hidrógeno,

30

- alquilo C₁₋₆, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcocarbonilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo, en la que dichos anillos heteroarilo y arilo se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye un halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆

- cicloalquilo C₃₋₇, o

35

- arilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:

40

- hidrógeno,

- alquilo C₁₋₆, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcocarbonilo C₁₋₆, o

45

- cicloalquilo C₃₋₇, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo mono o disustituido por alquilo C₁₋₆ y alcocarbonilo C₁₋₆; o

50

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están adheridos, forman un cicloalquilo o heterociclo C₃₋₇ que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y un halógeno;

R⁶ y R⁷ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:

55

- alquilo C₁₋₆,

- alquenilo C₃₋₆,

- alquinilo C₁₋₆,

- hidroxialquilo C₂₋₆,
- 5 - alcoxi C₁₋₆ alquilo C₂₋₆
- cicloalquilo C₁₋₇, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
- 10 - cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, en la que el cicloalquilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
- bicicloalquilo C₇₋₁₀,
- 15 - fenilalquilo C₁₋₃, en la que el fenilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
- heteroarilalquilo C₁₋₃, en la que el heteroarilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d,
- 20 - heterociclilo, que se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d, o
- heterocicilalquilo C₁₋₆, en la que el heterociclilo se sustituye de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d; o
- 25 R⁶ y R⁷, junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos, forman el heterociclilo sustituido de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye R^d, y en la que uno de los átomos de carbono del anillo de dicho heterociclo formado por R⁶ y R⁷ se sustituye de manera opcional por un grupo carbonilo o SO₂; y/o uno de los átomos de carbono del anillo del heterociclo formado por R⁶ y R⁷ también es un átomo de carbono del anillo de otro anillo que es cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₇, que se sustituye de manera opcional por alquilo C₁₋₆ y en el que uno o dos átomos de carbono del anillo de dicho cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₇ se sustituye de manera opcional por un grupo carbonilo;
- 30
- 35 R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(=O)R⁹, S(O₂)R⁹;
- R⁹ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;
- 40 V es un alquileno C₁₋₄, en el que cada átomo de carbono se sustituye de manera opcional por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye:
- hidroxí,
- alquilo C₁₋₆,
- 45 - alcoxi C₁₋₆,
- hidroxialquilo C₁₋₆,
- 50 - alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- un halógeno, o
- haloalquilo C₁₋₆;
- 55 W es un enlace, CH₂ o C(=O)
- n es 0 o 1;
- 60 R^d es hidroxí, ciano, NR^aR^b, un halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxycarbonilo C₁₋₆, acilo,-C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, fenilo, fenilalquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₃ y heterociclilo, y el fenilo de dicho fenilo y dicho fenilalquilo C₁₋₃, el heteroarilo de dicho heteroarilo y dicho heteroarilalquilo C₁₋₃, y el heterociclilo se sustituyen de manera opcional por de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que incluye hidroxí, ciano, NR^aR^b, un halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆,
- 65

alcoxicarbonilo C₁₋₆, acilo, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y tialquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono del anillo del heterociclilo se sustituyen de manera opcional por un grupo carbonilo;

5 R^a, R^b y R^c son, independientemente, un hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo que incluye átomos halógenos y trifluorometilo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que A es 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo o 3,4-diclorofenilo.

15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁶ y R⁷, junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos, forman un piperidilo o pirrolidinilo, y dicho piperidilo y pirrolidinilo se sustituyen de manera opcional por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que incluye un halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆, y/o uno de los átomos de carbono del anillo de dicho piperidilo y pirrolidinilo formado por R⁶ y R⁷ también se comparte por el anillo del cicloalquilo C₃₋₇.

20 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁶ y R⁷ junto al átomo de nitrógeno al que están adheridos forman un (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo.

25 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que n es preferiblemente 0.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que V es un alquileno C₁₋₂.

30 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ y el otro es hidrógeno, y R¹ y R³ son hidrógeno y R² es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que uno de R⁴ o R⁵ es metilo y el otro es hidrógeno, y R¹, R² y R³ son hidrógeno.

35 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que L es NH-C(=O).

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que E y F son independientemente O o CH₂ con la condición de que cuando E es O entonces F no es O.

40 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que G es un enlace simple o CH₂.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que incluye:

45 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxohexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-6-metil-5-oxohexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico,

(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5oxo-hexahidro-oxazolo [3,2-a]piracin-7-carboxílico,

50 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilmetil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-b][1,3]oxacin-8-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico,

(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-7-metil-6-oxohexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico,

55 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxohexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-6-metil-5oxo-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piracin-7-carboxílico,

60 (3-cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]piracin-2-carboxílico,

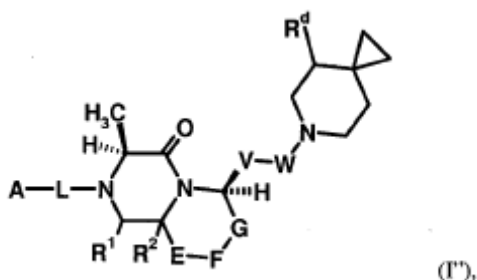
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-7-metil-6oxo-hexahidro-piracino[2,1-c][1,4]oxacin-8-carboxílico,

(4S,7S,9aR)-N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)-3-oxopropil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida,

65 (4S,7S,9aR)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-(4,4-difluoro-6-aza-espiro[2,5]octan-6-il)etil)-7-metil-6-oxohexahidropiracino[2,1-c][1,4]oxacin-8(1H)-carboxamida,

- 5 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-4-oxo-octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 10 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxooctahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxooctahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico,
 (3-fluoro-fenil)-amida del ácido (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-etil]-3-metil-4-oxooctahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-carboxílico.

14. Un compuesto con la fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 1,



15 en la que A, L, E, F, G, V, W, R¹, R², R^d son tal y como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

20 15. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su utilización en el tratamiento de enfermedades tratables mediante un antagonista del receptor CCR2, un antagonista del receptor CCR3 o un antagonista del receptor CCR5, en el que la enfermedad es una enfermedad arterial oclusiva periférica, la isquemia de extremidades crítica, los pacientes con placas ateroscleróticas vulnerables, la angina inestable, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión isquémica, el infarto, la cardiomiopatía, la reestenosis, la artritis reumatoide, la diabetes y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, el dolor neuropático, la aterotrombosis y/o las quemaduras/úlceras en la diabetes/isquemia crítica de extremidades o el asma.