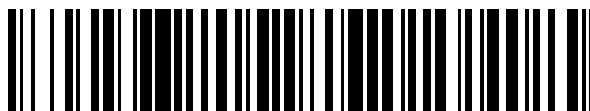


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 823 049**

51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
C07D 515/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2016 PCT/IB2016/054266**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021805**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2016 E 16741698 (1)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2020 EP 3328849**

54) Título: **Derivados de carbamato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo y derivados de carbamato de 1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-ilo como inhibidores de MAGL**

30) Prioridad:

31.07.2015 US 201562199330 P
12.05.2016 US 201662335290 P

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2021

73) Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72) Inventor/es:

BECK, ELIZABETH MARY;
BRODNEY, MICHAEL AARON;
BUTLER, CHRISTOPHER RYAN;
GILBERT, ADAM MATTHEW;
HELAL, CHRISTOPHER JOHN;
JOHNSON, DOUGLAS SCOTT;
MCALLISTER, LAURA ANN;
MONTGOMERY, JUSTIN IAN;
O'NEIL, STEVEN VICTOR;
ROGERS, BRUCE NELSEN;
VERHOEST, PATRICK ROBERT y
WEBB, DAMIEN

74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 823 049 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

Derivados de carbamato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo y derivados de carbamato de 1,1,1-trifluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo como inhibidores de MAGL

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a novedosos derivados de carbamato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo y derivados de carbamato de 1,1,1-trifluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo, que son inhibidores de la monoacilglicerol lipasa (MAGL), composiciones farmacéuticas de los mismos y usos de los mismos en el tratamiento de trastornos mediados por MAGL tales como dolor, un trastorno inflamatorio, lesión cerebral traumática, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, un trastorno metabólico, accidente cerebrovascular o cáncer.

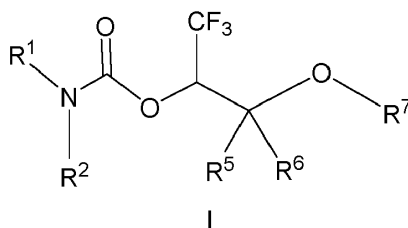
10 Antecedentes de la invención

- MAGL es la principal enzima responsable de la degradación *in vivo* del 2-araquidonoil glicerol (2-AG), un ligando endógeno de los receptores cannabinoides (por ejemplo, CB1 y CB2). Véase, por ejemplo, Patel, J. Z. et al., "Loratadine analogues as MAGL inhibitors," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25(7):1436-42; Mechoulam, R. et al., "Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors" *Biochem. Pharmacol.*, 50 (1995), 83-90; Sugiura, T. et al., "2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 215 (1995), 89-97.

15 Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de MAGL alternativos.

Sumario de la invención

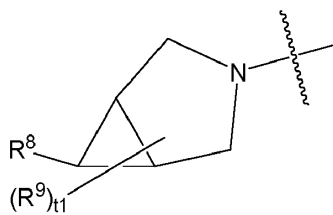
La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

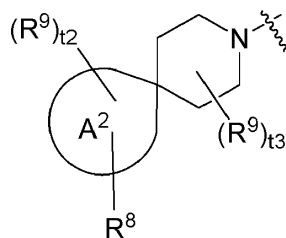
la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-13



a-13,

en la que t1 es 0, 1, 2, o 3;

- 25 o la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-26



a-26,

en la que el anillo A² es cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

t2 es 0, 1, 2, o 3; y

t3 es 0, 1, 2, o 3.;

cada uno de R⁵ y R⁶ es H;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²);

5 R⁸ es -L¹-R¹¹, -L²-R¹², -L³-R¹³, -L⁴-R¹⁴, -C(R¹⁵)(Cy¹)(Cy²), -C(R¹⁵)(Cy¹)[-NR²³-S(=O)₂-Cy²], o -L⁵-N(-L⁶-Cy³)(-L⁷-Cy⁴);

cada R⁹ es independientemente OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;

10 cada uno de L¹, L², L³, y L⁴ está independientemente ausente, -(CR²¹R²²)_m-, -NR²³-, -O-, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂-(CR²¹R²²)_n-, -C(=O)-(CR²¹R²²)_n-, -S(=O)₂-NR²³-, -C(=O)-NR²³-, -(CR²¹R²²)_{f1}-NR²³-(CR²¹R²²)_{f2}-, -(CR²¹R²²)_{f1}-O-(CR²¹R²²)_{f2}-, -C(=O)-NR²³-(CR²¹R²²)_p-, o -S(=O)₂-NR²³-(CR²¹R²²)_p-;

L⁵ está ausente o -(CR²¹R²²)_p-;

L⁶ está ausente o -(CR²¹R²²)_p-;

L⁷ está ausente, -(CR²¹R²²)_p-, o -S(=O)₂-;

15 R¹¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

R¹² es heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³² seleccionados independientemente;

R¹³ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

20 R¹⁴ es alquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁴ seleccionados independientemente;

R¹⁵ es H, OH, halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, o ciclopropilo;

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo, en la que el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en OH, halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, y ciclopropilo;

25 R²³ es H, alquilo C₁₋₄, o ciclopropilo;

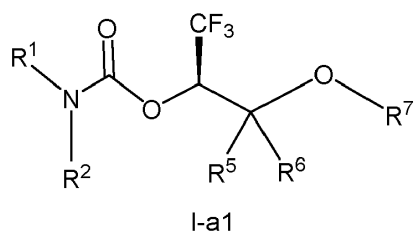
30 cada uno de R³¹, R³², R³³, y R³⁴ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -N(R^a)(R^b), -N(R^c)(C(=O)R^d), -N(R^c)(S(=O)₂R^d), -C(=O)-N(R^a)(R^b), -C(=O)-R^d, -C(=O)-OR^d, -OC(=O)-R^d, -N(R^c)(S(=O)₂R^d), -S(=O)₂-N(R^a)(R^b), -SR^d, -S(=O)₂R^d, -OR^d, -OR³⁵, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente; y en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está además opcionalmente con uno o más oxo;

40 cada R³⁵ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(=O)alquilo C₁₋₄-, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄-, -C(=O)Nalquilo C₁₋₄-, -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂, oxo, -OH, -OC(=O)-alquilo C₁₋₄-, -OC(=O)O-alquilo C₁₋₄-, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(=O)alquilo C₁₋₄-, -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₄-, -NHC(=O)Nalquilo C₁₋₄-, y alcoxi C₁₋₄;

50 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un

- 5 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, $-N(R^a)(R^b)$, $-N(R^c)(C(=O)R^d)$, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-R^d$, $-C(=O)-OR^d$, $-OC(=O)-R^d$, $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$, $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$, $-SR^d$, $-S(=O)_2R^d$, y $-OR^d$, en la que cada uno de el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , $-N(R^a)(R^b)$, $-N(R^c)(C(=O)R^d)$, $-C(=O)-OR^d$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^d$, $-C(=O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$, $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$, $-SR^d$, $-S(=O)_2R^d$, y $-OR^d$;
- 10 cada uno de R^{81} y R^{82} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4} , en la que cada uno de el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-OH$, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} ;
- 15 o OR^{81} y OR^{82} , junto con la $P(=O)$ a la que están unidos, forman heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-OH$, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y cicloalquilo C_{3-6} ;
- 20 cada uno de Cy^1 , Cy^2 , Cy^3 , y Cy^4 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} ;
- 25 cada R^a es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , o (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4} ;
- 30 cada R^b es independientemente H o seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en la que cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroxialquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} ;
- 35 o R^a y R^b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, each opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, oxo, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, $-CN$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquilo C_{3-6})- C_{1-2} alkyl-, alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} ;
- 40 cada R^c es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , y (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4} ;
- 45 cada R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en la que cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, oxo, $-S$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-6} , alquenoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} ;
- cada uno de f_1 y f_2 es independientemente 0, 1, o 2, siempre que la suma de f_1 y f_2 sea 1, 2 o 3;
- m es 1, 2, o 3;
- n es 1, 2, o 3; y
- 45 p es 1, o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de Fórmula I-a1:



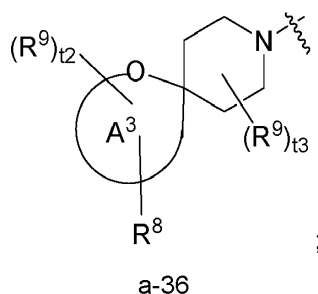
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A menos que se especifique otra cosa, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo descrito en las siguientes realizaciones puede ser un compuesto de Fórmula I-a1 o una sal del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, el anillo A² es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y en el que al menos uno de los átomos que forman el anillo del anillo A² es O.

En algunas realizaciones:

la fracción de Fórmula a-26 es una fracción de Fórmula a-36:



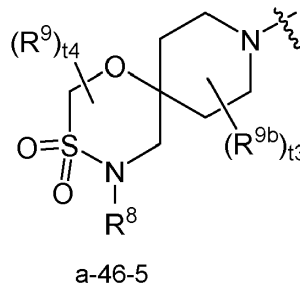
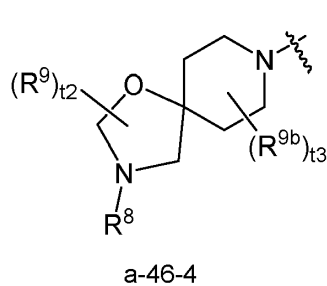
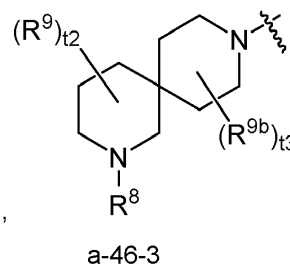
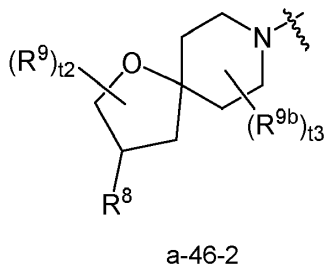
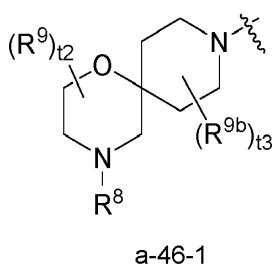
- 10 el anillo A3 es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros (en la que el átomo de O que se muestra en el anillo está enlazado directamente a la cabeza del puente de carbono

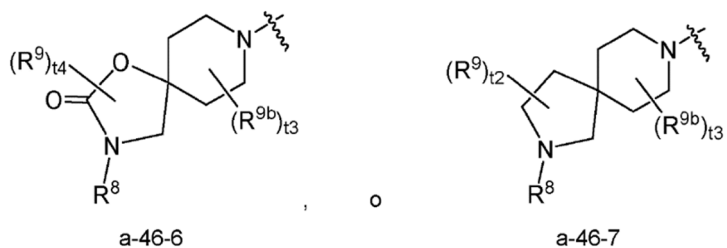
t2 es 0, 1, 2, o 3; y

t3 es 0, 1, 2, o 3.

En algunas realizaciones:

- 15 la fracción de Fórmula a-26 es una fracción de Fórmula a-46-1, a-46-2, a-46-3, o a-46-4, a-46-5, a-46-6, o a-46-7:





t2 es 0, 1, 2, o 3;

t3 es 0, 1, o 2;

t4 es 0, 1, o 2; y

5 cada R^{9b} es independientemente F, Cl, metilo, o fluoroalquilo C₁.

En algunas realizaciones, la fracción de Fórmula a-26 es una fracción de Fórmula a-46-1 o a-46-2.

En algunas realizaciones, la fracción de Fórmula a-26 es una fracción de Fórmula a-46-1.

En algunas realizaciones, la fracción de Fórmula a-26 es una fracción de Fórmula a-46-2.

En algunas realizaciones, la fracción de Fórmula a-26 es una fracción de Fórmula a-46-4.

10 En algunas realizaciones, la fracción de Fórmula a-26 es una fracción de Fórmula a-46-6.

En algunas realizaciones, la fracción de Fórmula a-26 es una fracción de Fórmula a-46-7.

En algunas realizaciones, en las que la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-26, a-36, a-46-1, a-46-2, a-46-3, a-46-4, a-46-5, a-46-6 o a-46-7, t3 es 0 o 1. En algunas realizaciones adicionales, t3 es 0.

15 En algunas realizaciones, en las que la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-36, a-46-1, a-46-2, a-46-3, a-46-6, o a-46-7, t3 es 0 o 1; y t2 es 0 o 1. En algunas realizaciones adicionales, t3 es 0.

En algunas realizaciones, R⁷ es H.

En algunas realizaciones, R⁷ es -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²).

20 En algunas realizaciones, cada uno de R⁸¹ y R⁸² es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, y (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆ y (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆.

En algunas realizaciones, cada R⁸¹ y R⁸² es independientemente H o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones adicionales, cada R⁸¹ y R⁸² es H.

25 En algunas realizaciones:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-13;

R⁸ es -L¹-R¹¹, -L²-R¹², -L³-R¹³, o -L⁴-R¹⁴,

30 cada uno de L¹, L², L³, y L⁴ está independientemente ausente, -O-, -S(=O)₂-, -(CR²¹R²²)-[por ejemplo-(CH₂)-], -NR²³-, -O-(CR²¹R²²)-, -(CR²¹R²²)-O-(CR²¹R²²)-, -(CR²¹R²²)-S(=O)₂-[por ejemplo, -(CH₂)-S(=O)₂-], -NR²³-S(=O)₂-, o-(CR²¹R²²)-NR²³-S(=O)₂-[por ejemplo-(CH₂)-NR²³-S(=O)₂-];

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopropilometilo, o haloalquilo C₁₋₃;

R²³ es H o alquilo C₁₋₄;

35 R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

R¹² es heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

R^{13} es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{33} seleccionados independientemente; y

R^{14} es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más R^{34} seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-13; y R^8 es $-L^1-R^{11}$ o $-L^3-R^{13}$. En algunas realizaciones adicionales, R^8 es $-R^{11}$.

5 En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-13.

En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-13; y R^8 es $-L^1-R^{11}$ o $-L^3-R^{13}$. En algunas realizaciones adicionales, R^8 es $-R^{11}$ o $-R^{13}$. En realizaciones aún adicionales, R^8 es $-R^{11}$.

En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2.

10 En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2, R^8 es $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$, $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{12}$, $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$, o $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{14}$; y R^{23} es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones adicionales, R^{23} es metilo.

En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2; R^8 es $-NR^{23}-C(=O)-R^{11}$, $-NR^{23}-C(=O)-R^{12}$, $-NR^{23}-C(=O)-R^{13}$, o $-NR^{23}-C(=O)-R^{14}$; y R^{23} es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones adicionales, R^{23} es metilo.

15 En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2; y R^8 es $-R^{11}$, $-R^{12}$, $-R^{13}$, o $-R^{14}$. En algunas realizaciones adicionales, R^8 es $-R^{11}$ o $-R^{13}$. En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2; y R^8 es $-L^1-R^{11}$ o $-L^3-R^{13}$. En algunas realizaciones adicionales, R^8 es $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{11}$ o $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{13}$. En algunas realizaciones aún adicionales, R^{23} es H o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo). En realizaciones todavía adicionales, R^{23} es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

20 En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2; y R^8 es $-O-R^{11}$ o $-O-R^{13}$. En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2; y R^8 es $-L^4-R^{14}$. En algunas realizaciones adicionales, R^8 es $-R^{14}$. En algunas realizaciones:

la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-36, a-46-1, a-46-3, a-46-4, a-46-5, o a-46-6;

R^8 es $-L^1-R^{11}$, $-L^2-R^{12}$, $-L^3-R^{13}$, o $-L^4-R^{14}$; (por ejemplo R^8 es $-L^1-R^{11}$, $-L^2-R^{12}$, o $-L^3-R^{13}$);

25 cada uno de L^1 , L^2 , L^3 , y L^4 está independientemente ausente, $-(CR^{21}R^{22})$ -[por ejemplo $-(CH_2)$ -], $-C(=O)$ -, $-S(=O)_2$ -, $-S(=O)_2-NR^{23}$ -, $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})$ -, $-S(=O)_2-NR^{23}-(CR^{21}R^{22})$ -, o $-S(=O)_2-(CR^{21}R^{22})_2$;

cada uno de R^{21} y R^{22} es independientemente H, OH, halógeno, alquilo C_{1-3} , ciclopropilometilo, o haloalquilo C_{1-3} (por ejemplo, H, alquilo C_{1-3} , o ciclopropilo);

30 R^{11} es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{31} seleccionados independientemente;

R^{12} es heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{31} seleccionados independientemente;

R^{13} es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{33} seleccionados independientemente; y

35 R^{14} es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más R^{34} seleccionados independientemente. En algunas realizaciones aún adicionales, R^{23} es H o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-1, a-46-3, a-46-4, o a-46-6; y R^8 es $-L^1-R^{11}$ o $-L^3-R^{13}$.

40 En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-1. En algunas realizaciones adicionales, R^8 es $-L^1-R^{11}$, $-L^2-R^{12}$, $-L^3-R^{13}$, o $-L^4-R^{14}$; y cada uno de cada uno de L^1 , L^2 , L^3 , y L^4 es $-S(=O)_2$ o $-C(=O)$ -. En algunas realizaciones aún adicionales, cada uno de L^1 , L^2 , L^3 , y L^4 es $-S(=O)_2$ -.

En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-1; y R^8 es $-L^1-R^{11}$ o $-L^3-R^{13}$. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de L^1 y L^3 está independientemente ausente, $-(CR^{21}R^{22})$ -, o $-S(=O)_2$ -. En algunas realizaciones aún adicionales, cada uno de L^1 y L^3 es independientemente, $-(CR^{21}R^{22})$ -, o $-S(=O)_2$ -. En algunas realizaciones todavía adicionales, cada uno de L^1 y L^3 es $-S(=O)_2$ -.

45 En algunas realizaciones, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-1; R^8 es $-L^1-R^{11}$; y L^1 está ausente, $-(CR^{21}R^{22})$ -, o $-S(=O)_2$ -. En algunas realizaciones adicionales, L^1 está ausente o $-S(=O)_2$ -. En algunas realizaciones aún adicionales, L^1 es $-S(=O)_2$ -.

- En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1; R⁸ es -L³-R¹³; y L³ está ausente, -(CR²¹R²²)-, o -S(=O)₂-. En algunas realizaciones adicionales, L³ está ausente o -S(=O)₂-. En algunas realizaciones aún adicionales, L³ es -S(=O)₂-.
- 5 En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1; R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³; y cada uno de L¹ y L³ es -C(=O)- o -S(=O)₂-. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de L¹ y L³ es -S(=O)₂-. En realizaciones aún adicionales, R⁸ es -S(=O)₂-R¹³; R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente. En realizaciones todavía adicionales, cada R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno (por ejemplo F o Cl), -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆.
- 10 En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2.
- En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2; y R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de L¹ y L³ está independientemente ausente, -O-, -NR²³-, -S(=O)₂-(CR²¹R²²)-[por ejemplo, R⁸ es -(CR²¹R²²)-S(=O)₂-R¹¹ o -(CR²¹R²²)-S(=O)₂-R¹³], -O-(CR²¹R²²)-[por ejemplo, R⁸ es -O-(CR²¹R²²)-R¹¹ o -O-(CR²¹R²²)-R¹³], -S(=O)₂-NR²³-[por ejemplo, R⁸ es -NR²³-S(=O)₂-R¹¹ o -NR²³-S(=O)₂-R¹³], o (CR²¹R²²)-O-(CR²¹R²²)-. En algunas realizaciones aún adicionales, R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopropilometilo, o haloalquilo C₁₋₃ (por ejemplo, H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo).
- 15 En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2; y R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de L¹ y L³ es independientemente -S(=O)₂-NR²³-[o ejemplo, R⁸ es -NR²³-S(=O)₂-R¹¹ o -NR²³-S(=O)₂-R¹³]. En algunas realizaciones aún adicionales, R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones todavía adicionales, R²³ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).
- 20 En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2; R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³; y cada uno de L¹ y L³ es independientemente -NR²³-. En algunas realizaciones adicionales, R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).
- 25 En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2; R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³; y cada uno de L¹ y L³ es -O-.
- En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2; R⁸ es -L⁴-R¹⁴; y L⁴ es -O-, -NR²³-, -S(=O)₂-(CR²¹R²²)-[por ejemplo, R⁸ es -(CR²¹R²²)-S(=O)₂-R¹¹ o -(CR²¹R²²)-S(=O)₂-R¹³], o -S(=O)₂-NR²³-[por ejemplo, R⁸ es -NR²³-S(=O)₂-R¹¹ o -NR²³-S(=O)₂-R¹³]. En algunas realizaciones adicionales, L⁴ es -S(=O)₂-NR²³-[Por ejemplo, R⁸ es -NR²³-S(=O)₂-R¹⁴]. En algunas realizaciones aún adicionales, R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).
- 30 En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2; R⁸ es -NR²³-C(=O)-R¹¹, -NR²³-C(=O)-R¹², -NR²³-C(=O)-R¹³, o -NR²³-C(=O)-R¹⁴; y R²³ es alquilo C₁₋₃ o cyclopropyl. En algunas realizaciones adicionales, R²³ es alquilo C₁₋₃ (por ejemplo metil). En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2; y R⁸ es -R¹¹ o -R¹³.
- 35 En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-4 o a-46-6; y R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de L¹ y L³ es independientemente -(CR²¹R²²)- o -S(=O)₂-. En algunas realizaciones aún adicionales, cada uno de L¹ y L³ es -(CR²¹R²²)-.
- 40 En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-6; y R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de L¹ y L³ es independientemente -(CR²¹R²²)- o -S(=O)₂-. En algunas realizaciones aún adicionales, cada uno de L¹ y L³ es -(CR²¹R²²)-; y cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H o alquilo C₁₋₃.
- En algunas realizaciones, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es a-46-7; R⁸ es -L¹-R¹¹, -L²-R¹², -L³-R¹³, o -L⁴-R¹⁴; y cada uno de L¹, L², L³, y L⁴ es -C(=O)- o -S(=O)₂-[por ejemplo -C(=O)-]. En algunas realizaciones adicionales, R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³; y cada uno de L¹ y L³ es -C(=O)-.
- 45 En algunas realizaciones, cada R⁹ es independientemente OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o ciclopropilo. En algunas realizaciones adicionales, cada R⁹ es independientemente OH, oxo, o metilo. En algunas realizaciones aún adicionales, cada R⁹ es independientemente OH o metilo. En algunas realizaciones todavía adicionales, cada R⁹ es OH.
- 50 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-13 en la que R⁸ es -R¹¹ o -R¹³;
- cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;
- R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

5 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

15 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄. En algunas realizaciones adicionales, R⁸ es -R¹¹.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;

20 cada uno de L¹ y L³ está independientemente ausente, -(CR²¹R²²)-, o -S(=O)₂-[por ejemplo, cada uno de L¹ y L³ es -S(=O)₂-];

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

25 R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

30 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

35 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.

40 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹;

L¹ está independientemente ausente, -(CR²¹R²²)-, o -S(=O)₂-[por ejemplo, ausente o -S(=O)₂-];

45 cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

- 5 cada uno de R³¹ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;
- 10 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄. En algunas realizaciones adicionales, L¹ es -S(=O)₂-.
- 15 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1 en la que R⁸ es -L³-R¹³;
- L³ está ausente, -(CR²¹R²²)- o -S(=O)₂-[por ejemplo, L³ es -S(=O)₂-];
- cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;
- cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;
- 20 R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];
- R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;
- 25 cada R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;
- 30 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₄.
- 35 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1 en la que R⁸ es -L³-R¹³;
- L³ es -S(=O)₂-;
- cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;
- 40 R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];
- R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;
- 45 cada R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄. En algunas realizaciones adicionales, R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₄.
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;
- 50 cada uno de L¹ y L³ es -S(=O)₂-NR²³-[por ejemplo, R⁸ es -NR²³-S(=O)₂-R¹¹ o -NR²³-S(=O)₂-R¹³];

- R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo);
 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;
 R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];
- 5 R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;
- R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;
- 10 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;
- 15 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.
- 20 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
 la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;
 cada uno de L¹ y L³ es -O- o -NR²³;
- 25 R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo);
 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;
 R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];
- R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;
- R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;
- 30 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;
- 35 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.
- 40 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- 45 la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2;
 R⁸ es -NR²³-S(=O)₂-R¹¹, -NR²³-S(=O)₂-R¹², -NR²³-S(=O)₂-R¹³, -NR²³-S(=O)₂-R¹⁴, -NR²³-C(=O)-R¹¹, -NR²³-C(=O)-R¹², -NR²³-C(=O)-R¹³, o -NR²³-C(=O)-R¹⁴;
- R²³ es alquilo C₁₋₃ (por ejemplo metil);
 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C₁ (por ejemplo H o metilo); y

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)]. En algunas realizaciones adicionales, R²³ es metilo; y cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 5 la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2;
 R⁸ es -R¹¹, -R¹², -R¹³, o -R¹⁴ (por ejemplo R⁸ es -R¹¹ o -R¹³);
 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C₁ (por ejemplo H o metilo); y
 R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)]. En algunas realizaciones adicionales, R²³ es -R¹⁴; y cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo.

- 10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-7;
 R⁸ es -L¹-R¹¹, -L²-R¹², -L³-R¹³, o -L⁴-R¹⁴;
 cada uno de L¹, L², L³, y L⁴ es -C(=O)- o -S(=O)₂- [por ejemplo -C(=O)-];

- 15 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C₁ (por ejemplo H o metilo); y
 R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)]. En algunas realizaciones adicionales, R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³; cada uno de L¹ y L³ es -C(=O)-; y cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 20 la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-4 o a-46-6 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;
 cada uno de L¹ y L³ es independientemente-(CR²¹R²²)- o -S(=O)₂-;
 cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;
 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;
 R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

- 25 R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

- 30 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

- 35 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.

- 40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1 a 150 (por ejemplo, Ejemplos 1 a 91) en la sección EJEMPLOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o el compuesto original del mismo donde el compuesto ejemplar, por ejemplo, es una sal) en este documento a continuación.

- 45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:

- 6-[1-(5-metoxipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 6-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 5 (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-metoxipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 10 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 15 4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5] undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3-hidroxi-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 20 dihidrógeno fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il}carbonil]oxi]propilo;
- dihidrógeno fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il}carbonil]oxi]propilo;
- 25 dihidrógeno fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il}carbonil]oxi]propilo;
- 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 30 4-[(4-etinilfenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-(4-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- dihidrógeno fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il}carbonil]oxi]propilo;
- 35 3-[[{4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[benzoil(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 40 3-[[{ciclopropilometil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 2-(ciclopentilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 45 3-{metil[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]amino}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato;

- 3-{metil[(2-metilpropil)sulfonil]amino}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo; y
- 3-[(ciclopropiloacetil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo,
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de:
- fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil}oxi]propilo, sal de disodio;
- 10 fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil}oxi]propilo, sal de disodio;
- fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil}oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina;
- fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil}oxi]propilo, sal de disodio; y
- 15 fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[{4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil}oxi]propilo, sal de disodio.

La presente invención incluye cualquier subconjunto de cualquier realización descrita en este documento.

La presente invención incluye combinaciones de dos o más realizaciones descritas en este documento anteriormente, o cualquier subconjunto de las mismas.

- 20 La presente invención proporciona además el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (incluidas todas las realizaciones y combinaciones de dos o más realizaciones descritas en este documento o cualquier subcombinación de las mismas) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MAGL descrito en este documento.
- 25 El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención (o un metabolito del mismo) es un inhibidor de MAGL.

- 30 Las enfermedades o trastornos mediados por MAGL incluyen, por ejemplo, un trastorno metabólico (por ejemplo, obesidad); una enfermedad renal (por ejemplo, lesión renal inflamatoria aguda y nefropatía diabética); vómitos o emesis (por ejemplo, vómitos inducidos por quimioterapia); náuseas (por ejemplo, náuseas refractarias o náuseas inducidas por quimioterapia); un trastorno alimentario (por ejemplo, anorexia o bulimia); neuropatía (por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía pelágrica, neuropatía alcohólica, neuropatía de Beriberi); síndrome de pies ardientes; un trastorno neurodegenerativo [esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), epilepsia, demencia del lóbulo fronto-temporal, un trastorno del sueño, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) o enfermedad priónica]; una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis, arritmias cardíacas o isquemia cardíaca);
- 35 osteoporosis; osteoartritis; esquizofrenia; depresión; enfermedad bipolar; tremor; discinesia; distonía; espasticidad síndrome de Tourette; apnea del sueño; pérdida de la audición; una enfermedad ocular (por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular, degeneración macular o una enfermedad que surge de una presión intraocular elevada); caquexia; insomnio; meningitis; enfermedad del sueño; leucoencefalopatía multifocal progresiva; Enfermedad de De Vivo;

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 40 la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-13 en la que R⁸ es -R¹¹ o -R¹³;
- cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;
- R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];
- R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;
- 45 R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;
- cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-,
- 50 en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a

10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

5 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄. En algunas realizaciones adicionales, R⁸ es -R¹¹.

10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-15 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;

cada uno de L¹ y L³ está independientemente ausente, -(CR²¹R²²), -S(=O)₂-, -S(=O)₂-NR²³-, -S(=O)₂-NR²³-(CR²¹R²²)-, -S(=O)₂-(CR²¹R²²)-, o -S(=O)₂-(CR²¹R²²)₂- [por ejemplo, cada uno de L¹ y L³ es independientemente -(CR²¹R²²)- o -S(=O)₂-];

15 cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

20 R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

25 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

30 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.

35 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;

cada uno de L¹ y L³ está independientemente ausente, -(CR²¹R²²)-, o -S(=O)₂- [por ejemplo, cada uno de L¹ y L³ es -S(=O)₂-];

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;

40 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

45 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo

50

de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

5 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10 la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹;

L¹ está independientemente ausente, -(CR²¹R²²)-, o -S(=O)₂-[por ejemplo, ausente o -S(=O)₂];

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

15 R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

20 cada uno de R³¹ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

25 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄. En algunas realizaciones adicionales, L¹ es -S(=O)₂-.

30 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1 en la que R⁸ es -L³-R¹³;

L³ está ausente, -(CR²¹R²²)- o -S(=O)₂-[por ejemplo, L³ es -S(=O)₂];

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;

35 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

40 cada R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

45 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₄.

50

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1 en la que R⁸ es -L³-R¹³;

L³ es -S(=O)₂;

5 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

10 cada R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄. En algunas realizaciones adicionales, R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₄.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15 la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula b-26 (por ejemplo una fracción de Fórmula b-36);

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C₁ (por ejemplo H o metilo); y

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)]. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo. En algunas realizaciones aún adicionales, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula b-36.

20 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula b-46-1a (por ejemplo una fracción de Fórmula b-46-1a-1 o b-46-1a-2);

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C₁ (por ejemplo H o metilo); y

25 R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)]. En algunas realizaciones adicionales, la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula b-46-1a-1. En algunas realizaciones aún adicionales, cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;

30 cada uno de L¹ y L³ está independientemente ausente, -O-, -NR²³-, -S(=O)₂-(CR²¹R²²)-[por ejemplo, R⁸ es -(CR²¹R²²)-S(=O)₂-R¹¹ o -(CR²¹R²²)-S(=O)₂-R¹³], o -S(=O)₂-NR²³-[por ejemplo, R⁸ es -NR²³-S(=O)₂-R¹¹ o -NR²³-S(=O)₂-R¹³];

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopropilometilo, o haloalquilo C₁₋₃ (por ejemplo, H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo);

35 R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo);

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

40 R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

45 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo

de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

5 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10 la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;

cada uno de L¹ y L³ es -S(=O)₂-NR²³-[por ejemplo, R⁸ es -NR²³-S(=O)₂-R¹¹ o -NR²³-S(=O)₂-R¹³];

R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo);

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

15 R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

20 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

25 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;

cada uno de L¹ y L³ es -O- o -NR²³-;

35 R²³ es H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo);

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

40 R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

45 cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

- 5 cada R^{36} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-7} . En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{31} y R^{33} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -CN, alquilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-4} .
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula b-46-2 (por ejemplo una fracción de Fórmula b-46-2a, Fórmula b-46-2a-1, b-46-2a-2, o b-46-2a-3);
- 10 cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C_1 (por ejemplo H o metilo); y
- R^7 es H o $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [por ejemplo, $-P(=O)(OH)(OH)$]. En algunas realizaciones adicionales, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula b-46-2a; y cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H o metilo.
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- 15 la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2;
- R^8 es $-NR^{23}S(=O)_2R^{11}$, $-NR^{23}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{23}S(=O)_2R^{13}$, $-NR^{23}S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{23}C(=O)R^{11}$, $-NR^{23}C(=O)R^{12}$, $-NR^{23}C(=O)R^{13}$, o $-NR^{23}C(=O)R^{14}$;
- R^{23} es alquilo C_{1-3} (por ejemplo metil);
- 20 cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C_1 (por ejemplo H o metilo); y
- R^7 es H o $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [por ejemplo, $-P(=O)(OH)(OH)$]. En algunas realizaciones adicionales, R^{23} es metilo; y cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H o metilo.
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- 25 la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-2;
- R^8 es $-R^{11}$, $-R^{12}$, $-R^{13}$, o $-R^{14}$ (por ejemplo R^8 es $-R^{11}$ o $-R^{13}$);
- cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C_1 (por ejemplo H o metilo); y
- R^7 es H o $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [por ejemplo, $-P(=O)(OH)(OH)$]. En algunas realizaciones adicionales, R^{23} es $-R^{14}$; y cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H o metilo.
- 30 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula a-46-7;
- R^8 es $-L^1R^{11}$, $-L^2R^{12}$, $-L^3R^{13}$, o $-L^4R^{14}$;
- cada uno de L^1 , L^2 , L^3 , y L^4 es $-C(=O)-$ o $-S(=O)_2-$ [por ejemplo $-C(=O)-$];
- 35 cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C_1 (por ejemplo H o metilo); y
- R^7 es H o $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [por ejemplo, $-P(=O)(OH)(OH)$]. En algunas realizaciones adicionales, R^8 es $-L^1R^{11}$ o $-L^3R^{13}$; cada uno de L^1 y L^3 es $-C(=O)-$; y cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H o metilo.
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- 40 la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula b-46-7a (por ejemplo una fracción de Fórmula b-46-7a-1 o una fracción de Fórmula b-46-7a-2);
- cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, metilo, o fluoroalquilo C_1 (por ejemplo H o metilo); y
- R^7 es H o $-P(=O)(OR^{81})(OR^{82})$ [por ejemplo, $-P(=O)(OH)(OH)$]. En algunas realizaciones adicionales, la fracción de " $-N(R^1)(R^2)$ " es una fracción de Fórmula b-46-7a-2; y cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H o metilo.
- 45

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I-a (incluyendo la Fórmula I-a1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-4 o a-46-6 en la que R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³;

cada uno de L¹ y L³ es independientemente-(CR²¹R²²)- o -S(=O)₂;

5 cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo;

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o metilo;

R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²) [por ejemplo, -P(=O)(OH)(OH)];

R¹¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;

10 R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;

cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en la que cada uno de el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R³⁶ seleccionados independientemente;

15 cada R³⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R³¹ y R³³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₄.

20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1 a 150 (por ejemplo los Ejemplos 1 a 91) en la sección de EJEMPLOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o el compuesto original del mismo donde el compuesto ejemplar, por ejemplo, es una sal) en el presente documento a continuación.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:

30 6-[1-(5-metoxipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

6-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

(1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-metoxipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

35 (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

40 3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

45 3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;

- 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3-hidroxi-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- dihidrógeno fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil]oxi]propilo;
- 5 dihidrógeno fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo;
- dihidrógeno fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo;
- 4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 10 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-[(4-etinilfenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 15 3-(4-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- dihidrógeno fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo;
- 20 3-[[4-(4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[benzoil(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 25 3-[[ciclopropilometil]sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 2-(ciclopentilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 30 3-{metil[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]amino}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-{metil[(2-metilpropil)sulfonil]amino}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo; y
- 3-[(ciclopropiloacetil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de:
- fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil]oxi]propilo, sal de disodio;
- 40 fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo, sal de disodio;
- fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina;
- fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo, sal de disodio; y

fosfato de 3,3,3-trifluoro-2-((4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)carbonil)oxi)propilo, sal de disodio.

La presente invención incluye cualquier subconjunto de cualquier realización descrita en este documento.

5 La presente invención incluye combinaciones de dos o más realizaciones descritas en este documento anteriormente, o cualquier subconjunto de las mismas.

La presente invención proporciona además el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (incluidas todas las realizaciones y combinaciones de dos o más realizaciones descritas en este documento o cualquier subcombinación de las mismas) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MAGL descrito en este documento.

10 La presente invención proporciona además el uso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (incluidas todas las realizaciones y combinaciones de dos o más realizaciones descritas en este documento o cualquier subcombinación de las mismas) para tratar una enfermedad o trastorno mediado por MAGL descrito en este documento.

15 La presente invención proporciona además un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por MAGL en un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. (incluyendo todas las realizaciones y combinaciones de dos o más realizaciones descritas en el presente documento o cualquier subcombinación de las mismas).

20 La presente invención proporciona además el uso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (incluidas todas las realizaciones y combinaciones de dos o más realizaciones descritas en este documento o cualquier subcombinación de las mismas) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MAGL descrito en este documento.

25 El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención (o un metabolito del mismo) es un inhibidor de MAGL. Por tanto, la presente invención proporciona además un procedimiento para inhibir MAGL (es decir, una actividad de MAGL *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto (incluida la incubación) la MAGL con el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como uno seleccionado de los Ejemplos 1-91 en este documento) descrito en este documento.

La cantidad del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo utilizada en cualquiera de los procedimientos (o usos) de la presente invención es eficaz para inhibir MAGL.

30 Las enfermedades o trastornos mediados por MAGL incluyen, por ejemplo, un trastorno metabólico (por ejemplo, obesidad); una enfermedad renal (por ejemplo, lesión renal inflamatoria aguda y nefropatía diabética); vómitos o emesis (por ejemplo, vómitos inducidos por quimioterapia); náuseas (por ejemplo, náuseas refractarias o náuseas inducidas por quimioterapia); un trastorno alimentario (por ejemplo, anorexia o bulimia); neuropatía (por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía pelágrica, neuropatía alcohólica, neuropatía de Beriberi); síndrome de pies ardientes;

35 un trastorno neurodegenerativo [esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), epilepsia, demencia del lóbulo fronto-temporal, un trastorno del sueño, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) o enfermedad priónica]; una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis, arritmias cardíacas o isquemia cardíaca); osteoporosis; osteoartritis; esquizofrenia; depresión; enfermedad bipolar; tremor; discinesia; distonía; espasticidad;

40 síndrome de Tourette; apnea del sueño; pérdida de la audición; una enfermedad ocular (por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular, degeneración macular o una enfermedad que surge de una presión intraocular elevada); caquexia; insomnio; meningitis; enfermedad del sueño; leucoencefalopatía multifocal progresiva; enfermedad de De Vivo; edema cerebral; parálisis cerebral; síndrome de abstinencia [síndrome de abstinencia de alcohol, síndrome de abstinencia de antidepresivos, síndrome de abstinencia de antipsicóticos, síndrome de abstinencia de benzodiazepinas, abstinencia de cannabis, abstinencia neonatal, abstinencia de nicotina o abstinencia de opioides]; lesión cerebral traumática; lesión cerebral no traumática; lesión de la médula espinal; convulsiones exposición a excitotoxinas; isquemia [accidente cerebrovascular, isquemia o reperfusión hepática, isquemia o reperfusión del CNS]; fibrosis hepática, sobrecarga de hierro, cirrosis del hígado; un trastorno pulmonar [asma, alergias, COPD, bronquitis crónica, enfisema, fibrosis quística, neumonía, tuberculosis, edema pulmonar, cáncer de pulmón, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial (ILD), sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, embolia pulmonar, efusión pleural o mesotelioma]; un trastorno hepático [insuficiencia hepática aguda, síndrome de Alagille, hepatitis, agrandamiento del hígado, síndrome de Gilbert, quistes hepáticos, hemangioma hepático, enfermedad del hígado graso, esteatohepatitis, colangitis esclerosante primaria, fascioliasis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Budd-Chiari, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, o amiloidosis hereditaria relacionada con transtiretina], accidente cerebrovascular [por ejemplo,

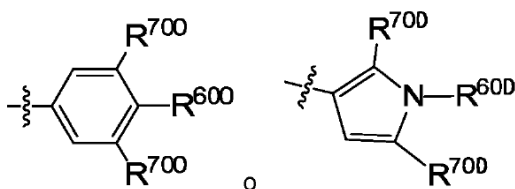
55 accidente cerebrovascular isquémico; accidente cerebrovascular hemorrágico]; hemorragia subaracnoidea; hemorragia intracerebral; vasoespasmo; síndrome de emaciación por SIDA; isquemia renal; un trastorno asociado con el crecimiento o proliferación celular anormal [por ejemplo, un tumor benigno o cáncer tal como un tumor benigno de piel, tumor cerebral, papiloma, tumor de próstata, tumor cerebral (glioblastoma, meduloepitelioma, meduloblastoma,

neuroblastoma, astrocitoma, astroblastoma, ependimoma, oligodendroglioma, tumor del plexo, neuroepitelioma, tumor epifisario, ependimoblastoma, meningioma maligno, sarcomatosis, melanoma, schwannoma), melanoma, tumor metastásico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, glioblastoma (GBM), cáncer gastrointestinal, leucemia o cáncer de sangre]; una enfermedad autoinmune [por ejemplo, psoriasis, lupus eritematoso, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, espondilitis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemia hemolítica, rechazo del injerto]; un trastorno inflamatorio [por ejemplo, apendicitis, bursitis, colitis, cistitis, dermatitis, flebitis, rinitis, tendinitis, amigdalitis, vasculitis, acné vulgar, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidad, IBS, enfermedad inflamatoria pélvica, sarcoidosis, encefalitis por VIH, rabia, absceso cerebral, neuroinflamación, inflamación en el sistema nervioso central (CNS)]; un trastorno del sistema inmunológico (por ejemplo, rechazo de trasplante o enfermedad celíaca); trastorno por estrés postraumático (PTSD); trastorno de estrés agudo; trastorno de pánico; ansiedad inducida por sustancias; trastorno obsesivo compulsivo (OCD); agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno de ansiedad; trastorno por déficit de atención (ADD); trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); Síndrome de Asperger; dolor [por ejemplo, dolor agudo; dolor crónico; dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor postoperatorio; migraña; dolor de espalda baja; dolor en las articulaciones; dolor abdominal; dolor en el pecho; síndrome de dolor posmastectomía; dolor menstrual; dolor de endometriosis; dolor debido a un trauma físico; dolor de cabeza; dolor de cabeza por sinusitis; aracnoiditis con dolor de cabeza tensional, dolor por virus del herpes, dolor diabético; dolor debido a un trastorno seleccionado de: artrosis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, trabajo de parto, enfermedad musculoesquelética, enfermedad de la piel, dolor de muelas, piresis, quemadura, quemadura solar, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, mordedura de araña, picadura de insecto, vejiga neurógena, cistitis intersticial, infección del tracto urinario (UTI), rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picazón, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable (IBS), colecistitis y pancreatitis; dolor neuropático (por ejemplo, dolor de espalda baja neuropático, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia posttrigeminal, causalgia, neuropatía tóxica, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, neuropatía crónica por agente quimioterapéutico o dolor de ciática)]; una enfermedad desmielinizante [por ejemplo, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Devic, neuropatías del CNS, mielínolisis pontina central, mielopatía sifilítica, leucoencefalopatías, leucodistrofias, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía periférica de la glucoproteína asociada a antimielina (MAG), neuropatía de Charcot-Marieral-Tooth, mielopatía periférica, neuropatía óptica, neuropatía inflamatoria progresiva, neuritis óptica, mielitis transversa]; y deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado con el síndrome de Down; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; deterioro cognitivo asociado con la PD; deterioro cognitivo leve (MCI), demencia, deterioro cognitivo posquimioterapia (PCCI), disfunción cognitiva posoperatoria (POCD)].

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad del compuesto (incluida una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se administra y que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MAGL (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, inflamación o dolor), una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a aquella cantidad que tiene el efecto de aliviar hasta cierto punto (o, por ejemplo, eliminar) uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno mediado por MAGL (por ejemplo, síntoma psicótico de la enfermedad de Alzheimer).

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como se define en el presente documento "tratar". El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

Como se usa en el presente documento, el término "adyacente" al describir las posiciones relativas de dos grupos sustituyentes en una estructura de anillo se refiere a dos grupos sustituyentes que están unidos respectivamente a dos átomos formadores de anillos del mismo anillo, en el que los dos átomos formadores de anillos son conectado directamente a través de un enlace químico. Por ejemplo, en cada una de las siguientes estructuras:



cualquiera de los dos grupos R^{700} es un grupo adyacente de R^{600} .

Como se usa en el presente documento, el término "n miembros", donde n es un entero, describe típicamente el número de átomos formadores de anillos en una fracción donde el número de átomos formadores de anillos es n. Por ejemplo, la piridina es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y el tiofeno es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5 miembros.

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" pretende incluir específicamente alquilo C₁ (metilo), alquilo C₂ (etilo), alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆. Para otro ejemplo, el término "un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros" está específicamente destinado a incluir cualquier grupo heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" se define para incluir hidrocarburos alifáticos saturados que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆", así como las fracciones alquilo de otros grupos mencionados en este documento (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆) se refiere a radicales lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo). Para aún otro ejemplo, el término "alquilo C₁₋₄" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono; el término "alquilo C₁₋₃" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificados de 1 a 3 átomos de carbono; el término "alquilo C₁₋₂" se refiere a metilo y/o etilo; y el término "alquilo C₁" se refiere a metilo. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en este documento, el término "alqueno" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, el grupo alqueno tiene de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, de 3 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en este documento, el término "alqueno C₂₋₆" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 6 átomos de carbono, que incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un grupo alqueno, el grupo alqueno puede existir como la forma E pura, la forma Z pura o cualquier mezcla de las mismas.

Como se usa en este documento, el término "alquino" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquino tiene de 2 a 20, de 2 a 10, de 2 a 6 o de 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en este documento, el término "alquino C₂₋₆" se refiere a radicales alquino de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada como se definió anteriormente, que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) (por ejemplo, monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo) o bicíclicos, incluidos los sistemas espiro, fusionados o en puente (tales como biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo o biciclo[5.2.0]nonanilo, decahidronaftalenilo, etc.). El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el cicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más enlaces dobles o triples no aromáticos no acumulativos y/o uno a tres grupos oxo. En algunas realizaciones, el grupo bicicloalquilo tiene 6 a 14 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃₋₁₄" se refiere a anillos de hidrocarburos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 14 átomos de carbono formadores de anillos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, o ciclodecanilo); y el término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a anillos de hidrocarburos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 7 átomos de carbono formadores de anillos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o biciclo[1.1.1]pentan-2-ilo). Para otro ejemplo, el término "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a anillos de hidrocarburos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 6 átomos de carbono formadores de anillo. Para aún otro ejemplo, el término "cicloalquilo C₃₋₄" se refiere a ciclopropilo o ciclobutilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos (incluidos arilo y heteroarilo) fusionados al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo o 1H-inden-2 (3H)-ona-1-ilo). El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a grupos aromáticos policíclicos de anillo condensado o monocíclicos de carbono que tienen un sistema de electrones pi conjugados. El grupo arilo tiene 6 o 10 átomos de carbono en el (los) anillo(s). Más comúnmente, el grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, como se usa en este documento, el término "arilo C₆₋₁₀" significa radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono tales como fenilo o naftilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos monocíclicos o de anillo fusionado con uno o más miembros de anillo heteroátomo (átomos formadores de anillo) cada uno seleccionado independientemente de O, S y N en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos

formadores de anillos, que incluyen de 1 a 13 átomos de carbono, y de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de O, S y N. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos formadores de anillos, incluido uno a cuatro heteroátomos. El grupo heteroarilo también puede contener de uno a tres grupos oxo o tiono (es decir, =S). En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos formadores de anillos que incluyen uno, dos o tres heteroátomos. Por ejemplo, el término "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se definió anteriormente con 5 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; el término "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se definió anteriormente con 6 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; y el término "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se definió anteriormente con 5 o 6 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico. Para otro ejemplo, el término "heteroarilo de 5 o 10 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico como se definió anteriormente con 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillos que incluyen de uno a tres heteroátomos o aquellos con 6 átomos formadores de anillos que incluyen uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno. Ejemplos de heteroarilos bicíclicos condensados incluyen dos anillos monocíclicos condensados de 5 y/o 6 miembros que incluyen de uno a cuatro heteroátomos.

Ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo), tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, 1*H*-indazolilo, 9*H*-purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, isoxazolo[5,4-*c*]piridazinilo, isoxazolo[3,4-*c*]piridazinilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona, 1*H*-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-piridinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-pirazinilo, y similares. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico [que incluye 2 o más anillos que están fusionados, incluidos sistemas espiro, fusionados o con puentes, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico], saturado o insaturado, no aromático de 4 a 15 miembros (tal como un sistema de anillo de 4 a 14 miembros, sistema de anillo de 4 a 12 miembros, sistema de anillo de 5 a 10 miembros, sistema de anillo de 4 a 7 miembros, un sistema de anillo de 4 a 6 miembros, o un sistema de anillo de 5 a 6 miembros), incluyendo de 1 a 14 átomos de carbono formadores de anillos y de 1 a 10 heteroátomos formadores de anillos seleccionados cada uno independientemente de O, S y N (y opcionalmente P o B cuando está presente). El grupo heterocicloalquilo también puede contener opcionalmente uno o más grupos oxo (es decir, =O) o tiono (es decir, =S). Por ejemplo, el término "heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 12 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; y el término "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Para otro ejemplo, el término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillo cada uno, seleccionados independientemente de O, S y N; y el término "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 5 a 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos (incluidos arilo y heteroarilo) fusionados al anillo heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirazolilo, ftalimidilo, naftalimidilo y derivados benzo de los anillos heterocicloalquilo no aromáticos. El grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Ejemplos de tales anillos heterocicloalquilo incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo, 2-oxaespiro[3.3]heptilo {por ejemplo, 2-oxaespiro[3.3]hept-6-il}, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y similares. Ejemplos adicionales de anillos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahydro-2*H*-piran-4-il), imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-1-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinonilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), 2-oxoazepan-3-ilo, y similares. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo aromáticos condensados incluyen grupos indolinilo, isoindolinilo, isoindolin-1-on-3-ilo, 5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-

d]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotienof[2,3-c]piridin-5-ilo, 5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4*H*)-on-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-5-ilo, y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-on-3-ilo. El grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros y anillos bicíclicos fusionados de 9 o 10 miembros.

5 Como se usa en este documento, el término "halo" o grupo "halógeno" se define para incluir flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado por un átomo de halógeno). Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado por un átomo de halógeno). Para otro ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado por un átomo de halógeno); el término "haloalquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado por un átomo de halógeno); y el término "haloalquilo C₁₋₂" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₂ (es decir, metilo o etilo) que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado por un átomo de halógeno). Para aún otro ejemplo, el término "haloalquilo C₁" se refiere a un grupo metilo que tiene uno, dos o tres sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂Cl y similares.

Como se usa en este documento, el término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, el término "alcoxi C₁₋₆" o "alquiloxi C₁₋₆" se refiere a un grupo -O-(alquilo C₁₋₆); y el término "alcoxi C₁₋₄" o "alquiloxi C₁₋₄" se refiere a un grupo -O-(alquilo C₁₋₄); Para otro ejemplo, el término "alcoxi C₁₋₂" o "alquiloxi C₁₋₂" se refiere a un grupo -O-(alquilo C₁₋₂). Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), tert-butoxi y similares. El grupo alcoxi o alquiloxi opcionalmente puede estar sustituido con 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en este documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C₁₋₆). Para otro ejemplo, el término "haloalcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C₁₋₄); y el término "haloalcoxi C₁₋₂" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C₁₋₂). Para aún otro ejemplo, el término "haloalcoxi C₁" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos o tres sustituyentes halógeno. Un ejemplo de haloalcoxi es -OCF₃ o -OCHF₂.

Como se usa en el presente documento, el término fluoroalquilo se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado por flúor). Por ejemplo, el término "fluoroalquilo C₁₋₂" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₂ que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₂ ha sido reemplazado por flúor). Para otro ejemplo, el término "fluoroalquilo C₁" se refiere a un grupo alquilo C₁ (es decir, metilo) que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes flúor). Ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CH₂CF₃, CHF₂, CH₂F, y similares.

Como se usa en este documento, el término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-fluoroalquilo. Por ejemplo, el término "fluoroalcoxi C₁₋₂" se refiere a un grupo fluoroalquilo -O-C₁₋₂. Para otro ejemplo, el término "fluoroalcoxi C₁" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos o tres sustituyentes flúor. Un ejemplo de fluoroalcoxi C₁ es -OCF₃ o -OCHF₂.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxilalquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. El término "hidroxilalquilo C₁₋₆" o "hidroxialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2 o 3). El término "hidroxilalquilo C₁₋₄" o "hidroxialquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH; el término "hidroxilalquilo C₁₋₃" o "hidroxialquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH; y el término "hidroxilalquilo C₁₋₂" o "hidroxialquilo C₁₋₂" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₂ que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. Un ejemplo de hidroxilalquilo es -CH₂OH o -CH₂CH₂OH.

Como se usa en este documento, el término "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes -CN. El término "cianoalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes -CN. Por ejemplo, cianoalquilo C₁ es alquilo C₁ (es decir, metilo) que tiene uno o más (por ejemplo, uno) sustituyentes -CN. Un ejemplo de cianoalquilo es -CH₂CN o -CH₂CH₂CN.

Como se usa en este documento, el término "oxo" se refiere a=O. Cuando un oxo está sustituido en un átomo de carbono, juntos forman una fracción carbonilo [-C(=O)-]. Cuando un oxo está sustituido en un átomo de azufre, juntos forman una fracción sulfinilo [-S(=O)-]; cuando dos grupos oxo están sustituidos en un átomo de azufre, juntos forman una fracción sulfonilo [-S(=O)₂-].

Como se usa en el presente documento, el término "tiono" se refiere a=S. Cuando un tiono está sustituido en un átomo de carbono, juntos forman la fracción de [-C(=S)-].

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y por lo tanto incluye átomos y fracciones tanto sustituidas como no sustituidas. Un átomo o fracción "sustituida" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o fracción designada se puede reemplazar con una selección del grupo sustituyente indicado (hasta que cada átomo de hidrógeno en el átomo o fracción designada se reemplaza con una selección del grupo sustituyente indicado), siempre que no se exceda la valencia normal del átomo o fracción designada, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo (es decir, CH₃) está opcionalmente sustituido, entonces se pueden reemplazar hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono con grupos sustituyentes.

Como se usa en este documento, el término "alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido" se refiere a alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido" se refiere a cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

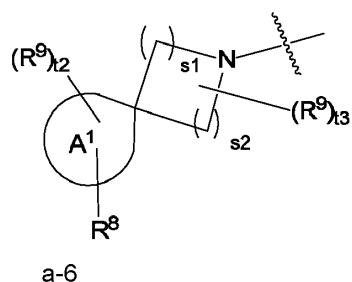
Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido" se refiere a cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

Como se usa en este documento, el término "alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido" se refiere a alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

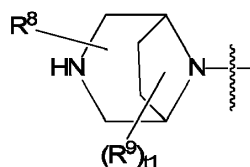
Como se usa en este documento, a menos que se especifique, el punto de unión de un sustituyente puede ser desde cualquier posición adecuada del sustituyente. Por ejemplo, piperidinilo puede ser piperidin-1-ilo (unido a través del átomo de N del piperidinilo), piperidin-2-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 2 del piperidinilo), piperidin-3-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 3 del piperidinilo), o piperidin-4-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 4 del piperidinilo). Para otro ejemplo, piridinilo (o piridilo) puede ser 2-piridinilo (o piridin-2-ilo), 3-piridinilo (o piridin-3-ilo) o 4-piridinilo (o piridin-4-ilo).

Como se usa en el presente documento, el punto de unión de un sustituyente se puede especificar para indicar la posición en la que el sustituyente está unido a otra fracción. Por ejemplo, "-alquilo C₁₋₂-(cicloalquilo C₃₋₄)" significa que el punto de unión se produce en la parte "alquilo C₁₋₂" del "-alquilo C₁₋₂-(cicloalquilo C₃₋₄)". Para otro ejemplo, "(cicloalquilo C₃₋₄)-alquilo C₁₋₂" también significa que el punto de unión se produce en la parte "alquilo C₁₋₂" del "(cicloalquilo C₃₋₄)-alquilo C₁₋₂".

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede unirse a cualquiera de los átomos formadores de anillo en ese anillo que son sustituibles (es decir, unidos a uno o más átomos de hidrógeno), a menos que se especifique otra cosa o implícito de otra forma en el contexto. Por ejemplo, como se muestra en la estructura de la Fórmula a-6 a continuación, R⁸ puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo del anillo A¹, pero no al anillo que incluye el átomo de N como se muestra en la Fórmula a-6. Para otro ejemplo, como se muestra en la Fórmula a-5 a continuación (cuando t1 es 1), el grupo R⁹ puede unirse a cualquiera de los átomos de carbono del anillo o al átomo de N (de la fracción NH) porque el enlace cruzado es a través de ambos anillos de estructura bicíclica; por otro lado, R⁸ solo se puede unir al átomo de N (de la fracción NH) y los dos átomos del anillo de carbono que están directamente conectados al átomo de N (de la fracción NH). R⁸ no puede unirse a ninguno de los átomos de carbono del de la fracción "CH₂CH₂" (los átomos de H no se muestran) del anillo de pirrolidina del sistema bicíclico de Fórmula a-5 porque el enlace no cruza el anillo de pirrolidina.



a-6



a-5

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique específicamente otra cosa, un enlace/enlazador, una fracción que enlaza otras dos fracciones, puede unirse a las otras dos fracciones en cualquier dirección, si el

enlace/enlazador es asimétrico. Por ejemplo, cuando R^8 es $-L1-R^{11}$ y $L1$ es $-S(=O)_2-NR^{23-}$, entonces R^8 puede ser $-S(=O)_2-NR^{23-}R^{11}$ or $-NR^{23-}S(=O)_2-R^{11}$ (a menos que se indique específicamente otra cosa).

5 Cuando se describe una fracción sustituida u opcionalmente sustituida sin indicar el átomo a través del cual tal fracción se une a un sustituyente, entonces el sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo apropiado en dicha fracción. Por ejemplo, en un arilalquilo sustituido, un sustituyente en el arilalquilo [por ejemplo, (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4} -] se puede unir a cualquier átomo de carbono en la parte alquilo o en la parte arilo del arilalquilo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 Como se indicó anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de adición de ácidos y/o sales de adición de bases de los compuestos de Fórmula I. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye la adición de ácido o las sales básicas que pueden estar presentes en los compuestos de Fórmula I.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen la adición de ácido y las sales básicas de los mismos.

15 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, canforsulfonato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, de sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinafoato.

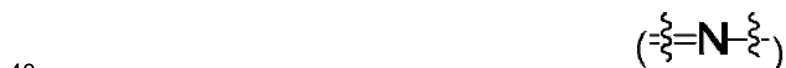
20 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

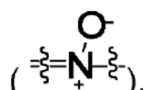
25 Para una revisión de las sales adecuadas, véase el "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los expertos en la técnica conocen procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I.

30 Como se usa en el presente documento, los términos "Fórmula I" o "Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente del mismo, incluidos hidratos, solvatos, isómeros (incluidos, por ejemplo, estereoisómeros rotacionales), formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, metabolitos y profármacos de los mismos.

35 Como es conocido por la persona con experiencia en la técnica, los compuestos de amina (es decir, los que comprenden uno o más átomos de nitrógeno), por ejemplo, aminas terciarias, pueden formar N-óxidos (también conocidos como óxidos de amina o N-óxidos de amina). Un N-óxido tiene la fórmula de $(R^{100})(R^{200})(R^{300})N^+-O^-$ en la que la amina original $(R^{100})(R^{200})(R^{300})N$ puede ser, por ejemplo, una amina terciaria (por ejemplo, cada uno de los R^{100} , R^{200} , R^{300} es independientemente alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo o similares), una amina heterocíclica o heteroaromática [por ejemplo, $R^{100})(R^{200})(R^{300})N$ juntos forman 1-alquilpiperidina, 1-alquilpirrolidina, 1-bencilpirrolidina o piridina]. Por ejemplo, un nitrógeno de imina, especialmente un nitrógeno de imina heterocíclico o heteroaromático, o un átomo de nitrógeno de tipo piridina



[tal como un átomo de nitrógeno en piridina, piridazina o pirazina], se puede N-oxidar para formar el N-óxido que comprende el grupo



45 Por lo tanto, un compuesto de acuerdo con la presente invención que comprende uno o más átomos de nitrógeno (por ejemplo, un átomo de nitrógeno de imina) puede ser capaz de formar un N-óxido del mismo (por ejemplo, mono-N-óxidos, bis-N-óxidos o múltiples N-óxidos, o mezclas de los mismos, dependiendo del número de átomos de nitrógeno adecuados para formar N-óxidos estables).

50 Como se usa en este documento, el término "N-óxido(s)" se refiere a todas las formas N-óxido posibles, y en particular a todas las formas estables de N-óxido de los compuestos de amina (por ejemplo, compuestos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno de imina) descritos en este documento, tales como mono-N-óxidos (incluidos diferentes

isómeros cuando más de un átomo de nitrógeno de un compuesto de amina puede formar un mono-N-óxido) o multi-N-óxidos (por ejemplo, bis-N-óxidos), o mezclas de los mismos en cualquier relación.

Los compuestos de Fórmula I y sus sales descritos en el presente documento incluyen además N-óxidos de los mismos.

- 5 En la descripción de la presente memoria a continuación, a menos que se especifique otra cosa, los compuestos de Fórmula I (o compuestos de la invención) incluyen sales de los compuestos y N-óxidos de los compuestos o las sales.

Como también es conocido por la persona con experiencia en la técnica, los compuestos de amina terciaria (es decir, aquellos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno de amina terciaria) pueden formar sales de amonio cuaternario. En la descripción de la presente memoria a continuación, a menos que se especifique otra cosa, los compuestos de Fórmula I (o compuestos de la invención) incluyen además sus sales de amonio cuaternario.

10 Los compuestos de Fórmula I pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde completamente amorfos hasta completamente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo ámbito a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de sólido aparente a un material con propiedades líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan suficientemente, también exhibirán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

15 Los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente unidos, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

20 Los compuestos de Fórmula I pueden existir como clatratos u otros complejos (por ejemplo, cocristales). Se incluyen dentro del ámbito de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Los cocristales se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes o triturando físicamente los componentes juntos; véase O. Almarsson y M. J. Zaworotko, Chem. Comun. 2004, 17, 1889-1896. Para una revisión general de complejos multicomponente, véase J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288.

25 Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (bien sea fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfífilicos' y consisten en moléculas que poseen un ion (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, or $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o (tal como $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) grupo de cabeza polar no iónico. Para obtener más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

30 La invención también se refiere a profármacos de los compuestos de Fórmula I. Por o tanto, ciertos derivados de compuestos de Fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, se convierten en compuestos de Fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como "profármacos". Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

35 Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden producir, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de Fórmula I con ciertas fracciones conocidas por los expertos en la técnica como 'pro-fracciones' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985), or in Prodrugs: Challenges and Reward, 2007 edition, edited by Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, pages 134-175 (Springer, 2007).

Además, ciertos compuestos de Fórmula I pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de Fórmula I.

También se incluyen dentro del ámbito de la invención los metabolitos de compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco.

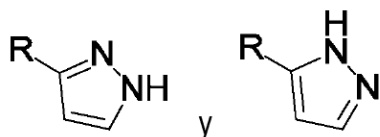
5 Los compuestos de Fórmula I incluyen todos los estereoisómeros y tautómeros. Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros e isómeros conformacionales de los compuestos de Fórmula I, incluidos compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo; y mezclas de los mismos (tales como pares racematos y diastereoméricos). También se incluyen las sales de adición de ácido o de adición de base en las que el
10 contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémicas, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I (incluidas sus sales) pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de Fórmula I se pueden representar en este documento usando una línea continua (-), una línea ondulada (~~~~~), una cuña sólida (▬) o una cuña punteada (⋯⋯⋯). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se
15 incluyen todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de bien sea una cuña sólida o punteada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que sólo se pretende incluir el estereoisómero mostrado. El uso de una línea ondulada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que la estereoquímica es desconocida (a menos que se especifique otra cosa). Es posible que los compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo
20 de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los estereoisómeros posibles deben estar incluidos. Por ejemplo, a menos que se indique otra cosa, se pretende que los compuestos de Fórmula I puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de Fórmula I y el uso de una cuña sólida o punteada para
25 representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto está destinado a indicar que una mezcla de diastereómeros está presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I pueden existir en y/o pueden aislarse como atropisómeros (por ejemplo, uno o más atropenantiómeros). Los expertos en la técnica reconocerán que puede existir atropisomería en un compuesto que tiene dos o más anillos aromáticos (por ejemplo, dos anillos aromáticos unidos mediante un
30 enlace sencillo). Véase, por ejemplo, Freedman, T. B. et al., *Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism*. *Chirality* 2003, 15, 743-758; and Bringmann, G. et al., *Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds*. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 5384-5427.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de diferentes tipos. Un tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en
35 cantidades equimolares. Otro tipo es una mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades molares iguales o diferentes, cada una de las cuales comprende un solo enantiómero.

Los compuestos de Fórmula I pueden presentar los fenómenos de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, la forma ácida amida e imídica, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas
40 estas formas tautoméricas están incluidas dentro del ámbito de los compuestos de Fórmula I. Los tautómeros pueden existir como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, usualmente predomina un tautómero. Incluso aunque puede describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, cuando se divulga uno de los siguientes dos tautómeros (en los que R puede ser, por ejemplo, fenilo que está sustituido adicionalmente), esos los expertos en la técnica reconocerían fácilmente el otro
45 tautómero.



La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de Fórmula I o sales de los mismos en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo
50 número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

- 5 La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

- 10 Los compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

- 15 La presente invención también proporciona composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un novedoso compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente efectiva de) un compuesto novedoso de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que comprende opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente efectiva de) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional (tales como un agente antipsicótico o un agente anti-esquizofrenia descritos a continuación). En una realización, el agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente anti-esquizofrenia como se describe a continuación.

- 25 El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos desintegrantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el lauril sulfato de sodio y el talco suelen ser útiles para la formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para la administración oral, el compuesto activo que contienen se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propileno glicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

- 40 La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación sostenida, solución o suspensión, para inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como supositorio.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

- 45 La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. Un experto en la técnica apreciaría que la composición se puede formular en dosificaciones subterapéuticas de tal manera que se prevean dosis múltiples.

En una realización, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 50 Los compuestos de Fórmula I (incluidas sus sales) son inhibidores de MAGL. En algunas realizaciones, la IC_{50} de un compuesto de Fórmula I (o su metabolito) es menor que aproximadamente $10\ \mu\text{M}$, $5\ \mu\text{M}$, $2\ \mu\text{M}$, $1\ \mu\text{M}$, $500\ \text{nM}$, $200\ \text{nM}$, $100\ \text{nM}$, 50 , 40 , 30 , 20 , 10 , 5 , 2 o $1\ \text{nM}$ según se determina mediante el procedimiento del Ejemplo AA descrito a continuación en el presente documento.

- 55 La administración de los compuestos de Fórmula I (incluidas las sales de los mismos) puede efectuarse mediante cualquier procedimiento que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen, por ejemplo, vías enterales (por ejemplo, vías orales, vías bucales, vías sublabiales, vías sublinguales), vías orales, vías intranasales, vías inhaladas, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo vía intravenosa, subcutánea,

intramuscular, intravascular o infusión), vías intratecales, vías epidurales, vías intracerebrales, vías intracerebroventriculares, administración tópica y rectal.

En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse/realizarse mediante vías de inyección parenteral (por ejemplo, vía de inyección intravenosa).

- 5 En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse/realizarse por vía oral.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en este documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas unitarias de dosificación de la invención vienen dictadas por una variedad de factores tales como las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se desea lograr. En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I pueden usarse para tratar seres humanos.

Cabe señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección a aliviar y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en este documento son ejemplares únicamente y no pretenden limitar el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por tanto, la presente invención abarca el aumento de la dosis intrapaciente según lo determine el experto en la técnica. La determinación de las dosis y regímenes apropiados para la administración del agente quimioterapéutico es bien conocida en la técnica relevante y se entenderá que está incluida por la persona con experiencia en la técnica una vez que se proporcionen las enseñanzas divulgadas en este documento.

La cantidad de compuesto de Fórmula I administrada dependerá del sujeto que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe. Generalmente, una dosificación efectiva está en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día, por ejemplo aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente 0,007 mg a aproximadamente 3500 mg/día, por ejemplo aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 700 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administración durante todo el día.

Como se usa en este documento, el término "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente anti-esquizofrenia), ya sea secuencialmente o simultáneamente.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto de Fórmula I (que incluye una sal del mismo) y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinadas en una única forma de dosificación. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de Fórmula I (que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se pueden seleccionar diversos agentes farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de Fórmula I, dependiendo de la enfermedad, trastorno o afección que se va a tratar. Los agentes farmacéuticamente activos que se pueden usar en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

- (i) inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como hidrocloreuro de donepezilo (ARICEPT, MEMAC); o antagonistas del receptor de adenosina A_{2A} tales como Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348;
- (ii) amiloide- β (o fragmentos del mismo), tal como A β ₁₋₁₅ conjugado con el epítipo de unión a pan HLA DR (PADRE) y ACC-001 (Elan/Wyeth);
- 55 (iii) anticuerpos contra β -amiloide (o fragmentos del mismo), tales como bapineuzumab (también conocido como AAB-001) y AAB-002 (Wyeth/Elan);

- (iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluidos los que reducen la producción, acumulación y fibrilización de amiloide) tales como colostrina y bisnorcserina (también conocida como BNC);
- (v) agonistas del receptor alfa-adrenérgico tales como clonidina (CATAPRES);
- (vi) agentes bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos (betabloqueantes) tales como carteolol;
- 5 (vii) anticolinérgicos tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP);
- (viii) anticonvulsivos tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL);
- (ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo);
- (x) bloqueadores de los canales de calcio tales como nilvadipina (ESCOR, NIVADIL);
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT) tales como tolcapona (TASMAR);
- 10 (xii) estimulantes del sistema nervioso central tales como cafeína;
- (xiii) corticosteroides tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONE);
- (xiv) agonistas del receptor de dopamina tales como apomorfina (APOKYN);
- (xv) antagonistas del receptor de dopamina tales como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE, antagonista de dopamina D2 tal como quetiapina);
- 15 (xvi) inhibidores de la recaptación de dopamina tales como maleato de nomifensina (MERITAL);
- (xvii) agonistas del receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA) tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO);
- (xviii) antagonistas de la histamina 3 (H₃) tales como ciproxifan;
- (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero-1; COPAXONE);
- 20 (xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX);
- (xxi) interferones, que incluyen interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);
- (xxii) levodopa (o su éster metílico o etílico), solo o en combinación con un inhibidor de descarboxilasa DOPA (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));
- 25 (xxiii) antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA);
- (xxiv) inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) tales como selegilina (EMSAM);
- (xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente subtipo M1) tales como cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE);
- 30 (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ona oxima;
- (xxvii) agonistas del receptor nicotínico tales como epibatidina;
- (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) tales como atomoxetina (STRATTERA);
- (xxix) inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo, inhibidores de PDE9 tales como BAY 73-6691 (Bayer AG) e inhibidores de PDE 10 (por ejemplo, PDE10A) tales como papaverina;
- 35 (xxx) otros inhibidores de PDE, incluidos (a) inhibidores de PDE1 (por ejemplo, vinpocetina), (b) inhibidores de PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA)), (c) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, rolipram) y (d) inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO));
- (xxxii) quinolinas tales como quinina (incluidas sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato);
- (xxxii) inhibidores de β-secretasa tales como WY-25105;
- 40 (xxxiii) inhibidores de la γ-secretasa tales como LY-411575 (Lilly);
- (xxxiv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT1A) tales como espiperona;

(xxxv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄) tales como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆) tales como mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);

5 (xxxvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL);

(xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como la propentofilina;

10 (xxxix) agentes antihemorrágicos (es decir, hemostáticos) tales como rivaroxaban o apixaban; y similares.

El compuesto de Fórmula I (incluida una sal del mismo) se usa opcionalmente en combinación con otro agente activo. Tal agente activo puede ser, por ejemplo, un antipsicótico atípico o un agente anti-enfermedad de Parkinson o un agente anti-Alzheimer. Por consiguiente, otra realización de la invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I (que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MAGL en un mamífero, comprendiendo el procedimiento además administrar otro agente activo.

Como se usa en este documento, el término "otro agente activo" se refiere a cualquier agente terapéutico, distinto del compuesto de Fórmula I (incluido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que sea útil para el tratamiento de un trastorno del sujeto. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen antidepresivos, antipsicóticos (tales como anti-esquizofrenia), agentes anti-dolor, anti-enfermedad de Parkinson, anti-LID (discinesia inducida por levodopa), anti-Alzheimer, anti-ansiedad y antihemorrágicos. Ejemplos de clases particulares de antidepresivos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la recaptación de noradrenalina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antagonistas del receptor NK-1, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOIs), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas de los receptores adrenérgicos α y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina adecuados incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Ejemplos de tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dothiepin, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina, y maprotilina. Ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen fluoxetine, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Ejemplos de inhibidores de la monoaminoxidasa incluyen isocarboxazida, fenelzina y tranilciclopramina. Ejemplos de inhibidores reversibles adecuados de monoamino oxidasa incluyen moclobemida. Ejemplos de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen venlafaxina. Ejemplos de antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, lítio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Ejemplos de agentes anti-Alzheimer incluyen Dimebon, antagonistas del receptor NMDA tales como memantina; e inhibidores de la colinesterasa tales como donepezil y galantamina. Ejemplos de clases adecuadas de agentes ansiolíticos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de serotonina 1A (5-HT_{1A}), especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A} y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam. Los agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{1A} adecuados incluyen buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona. Los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina. Los agonistas de nicotina acetilcolina adecuados incluyen ispronicle, varenicline y MEM 3454. Los agentes anti-dolor incluyen pregabalina, gabapentina, clonidina, neostigmina, baclofeno, midazolam, ketamina y ziconotida. Ejemplos de agentes adecuados contra la enfermedad de Parkinson incluyen L-DOPA (o su éster metílico o etílico), un inhibidor de la descarboxilasa DOPA (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} [por ejemplo, Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348], benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o m-hidroxibencilhidrazina), un agonista de dopamina [tal como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), pergolida (PERMAX), piribedil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), (SKF), 82958 (GlaxoSmithKline) y sarizotan], un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) [tal como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (L-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), traniclipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazida (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID) y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL)], un inhibidor de la catecol O-metiltransferasa (COMT) [tal como tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN) y tropolona], un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) [tal como amantadina (SYMMETREL)], anticolinérgicos [tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de bencotropina (COGENTIN), trihexifenidil (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina

(TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicicloerina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE, tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL) y glicopirrolato (ROBINUL)], o una combinación de los mismos. Ejemplos de agentes anti-esquizofrenia incluyen ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina o iloperidona. Algunos ejemplos adicionales de "otro agente activo" incluyen rivastigmina (Exelon), clozapina, levodopa, rotigotina, aricept, metilfenidato, memantina, milnaciprán, guanfacina, bupropión y atomoxetina. Ejemplos de agentes antihemorrágicos (que incluyen, por ejemplo, factores de coagulación, activadores o estabilizadores) incluyen inhibidores del Factor Xa (por ejemplo, rivaroxaban o apixaban) y factor de coagulación VIIa recombinante (por ejemplo, NovoSeven®).

Como se indicó anteriormente, los compuestos de Fórmula I o las sales de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más agentes anti-Alzheimer adicionales que se describen en este documento. Cuando se usa una terapia de combinación, el uno o más agentes anti-Alzheimer adicionales pueden administrarse secuencial o simultáneamente con el compuesto de la invención. En una realización, el agente o agentes anti-Alzheimer adicionales se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el o los agentes anti-Alzheimer adicionales se administran al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente o agentes anti-Alzheimer adicionales se administran al mamífero (por ejemplo, un ser humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno inflamatorio (por ejemplo, neuroinflamación) en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluida una sal del mismo), como se definió anteriormente (incluidos los hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (por ejemplo, uno a tres) agentes antiinflamatorios, en la que las cantidades del agente activo y la combinación cuando se toman en su conjunto son terapéuticamente eficaces para el tratamiento del trastorno inflamatorio.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o trastorno mediado por MAGL en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluida una sal del mismo), como se definió anteriormente (incluidos hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o una sal del mismo), en combinación con uno o más (por ejemplo, uno a tres) de otros agentes para tratar la enfermedad o trastorno mediado por MAGL, en la que la cantidad de agentes activos y la combinación cuando se toman como un todo son terapéuticamente eficaces para tratar la enfermedad o trastorno mediado por MAGL.

Se entenderá que los compuestos de Fórmula I representados anteriormente no se limitan a un estereoisómero particular (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero) mostrado, sino que también incluyen todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

35 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención, incluidas las sales de los compuestos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles. Las reacciones para preparar compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados, que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, el experto en la técnica puede seleccionar los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

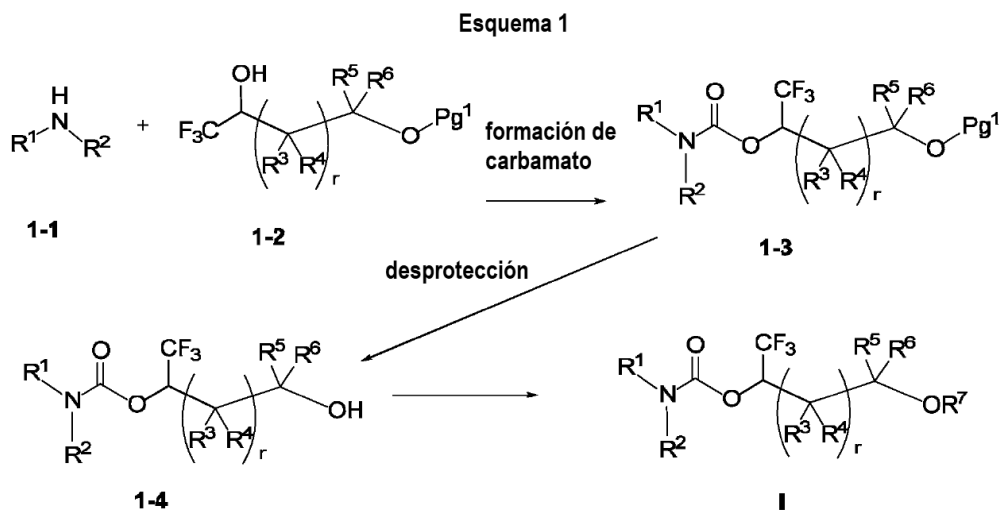
La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Las reacciones se pueden monitorizar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar por medios espectroscópicos, tal como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o mediante procedimientos cromatográficos tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

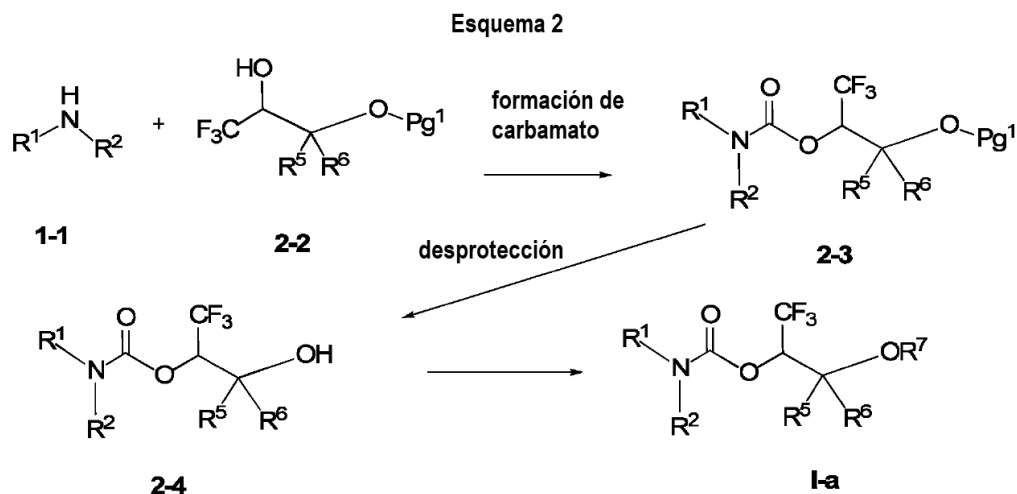
Los compuestos de Fórmula I e intermedios de los mismos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y la discusión adjunta. A menos que se indique otra cosa, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , r y la Fórmula estructural I (que incluye I-a) en los esquemas de reacción y discusión que siguen son como se definieron anteriormente. En general, los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante procesos que incluyen

procesos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de esta invención e intermedios de los mismos se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procesos se describen en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos proporcionados en el presente documento (incluida la descripción correspondiente) son solo para ilustración y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

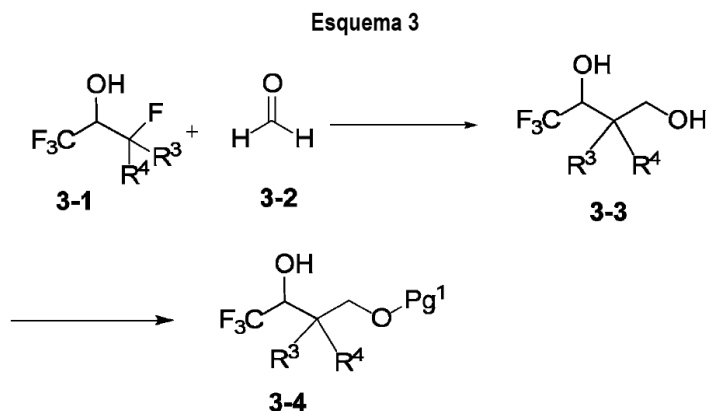
El esquema 1 se refiere a la síntesis de compuestos de fórmula I. Con referencia al Esquema 1, un compuesto de **Fórmula 1-3** [en la que Pg¹ es un grupo protector de alcohol tal como tert-butildimetilsililo (TBDMS) o p-metoxibencilo] se puede preparar mediante hacer reaccionar una amina de **Fórmula 1-1** con un compuesto de **Fórmula 1-2** usando procedimientos estándar de formación de carbamato bien conocidos por los expertos en la técnica [por ejemplo, en presencia de fosgeno, trifosgeno o un reactivo de carbonato adecuadamente activado tal como carbonato de bis(pentafluorofenilo) o carbonato de N,N'-disuccinimidilo]. Las aminas de **Fórmula 1-1** pueden obtenerse comercialmente, sintetizarse mediante procedimientos descritos en el presente documento o prepararse mediante otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. La formación de carbamato se puede lograr en presencia de una base (tal como trietilamina o base de hunig). Puede obtenerse un compuesto de **Fórmula 1-4** desprotegiendo los compuestos de **Fórmula 1-3**, usando condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg¹. Por ejemplo, cuando Pg¹ es TBDMS, puede emplearse el tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico tal como diclorometano. El compuesto de **Fórmula 1-4** (que es un compuesto de Fórmula I en la que R⁷ es H) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de Fórmula I en la que R⁷ es distinto de H. Por ejemplo, una reacción de alquilación del compuesto de Fórmula 1-4 con un compuesto de haluro (haluro de alquilo o haluro de cicloalquilo) puede proporcionar un compuesto de Fórmula I en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇. Como otro ejemplo, la reacción del alcohol de **Fórmula 1-4** con tetracloruro de difosforilo en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo produce compuestos de Fórmula I donde R⁷ es -P(=O)(OH)₂ o una sal del mismo. Para aún otro ejemplo, la reacción del alcohol de **Fórmula 1-4** con un agente sulfatante [por ejemplo SO₃, ácido sulfámico H₂N-S(=O)₂(OH), ácido clorosulfónico HO-S(=O)₂(Cl)] bajo condiciones adecuadas puede producir un compuesto de Fórmula I en la que R⁷ es -S(=O)₂(OH) o una sal del mismo.



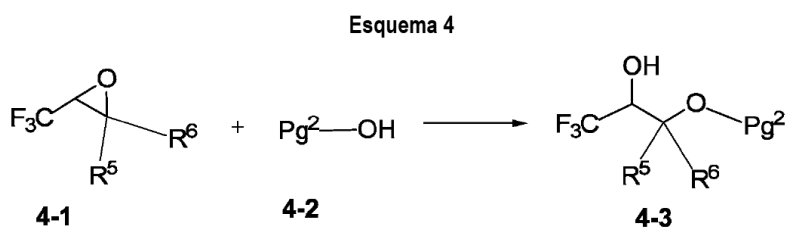
El esquema 2 se refiere a la síntesis de compuestos de fórmula I-a. Una amina de **Fórmula 1-1** se puede hacer reaccionar con un compuesto de **Fórmula 2-2** [donde Pg¹ es un grupo protector de alcohol adecuado, tal como TBDMS o p-metoxibencilo], usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1, para formar un carbamato de **Fórmula 2-3**. El compuesto de **Fórmula 2-3** puede desprotegerse usando condiciones apropiadas dependiendo de la selección de Pg¹ para dar un compuesto de **Fórmula 2-4**. De manera similar a las discusiones en el Esquema 1, el compuesto de **Fórmula 2-4** (que es un compuesto de Fórmula I-a en la que R⁷ es H) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de Fórmula I-a en la que R⁷ es distinto de H.



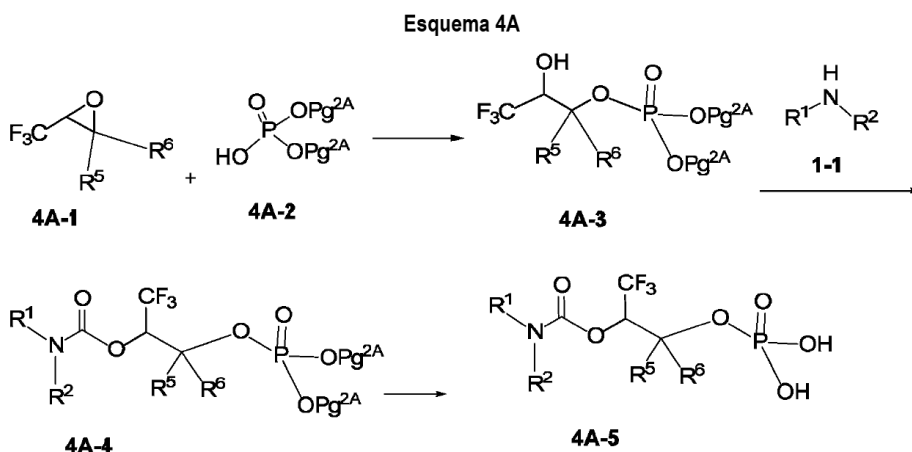
El Esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de **Fórmula 3-4** [en el que Pg¹ es un grupo protector de alcohol tal como TBDMS o p-metoxbencilo], que puede usarse como un compuesto de **Fórmula 1-2** en el Esquema 1 [en el que r es 1; y tanto R⁵ como R⁶ son H]. Con referencia al esquema 3, se puede preparar un compuesto de **Fórmula 3-3** mediante el tratamiento del compuesto **3-1** con una base (tal como n-butil-litio) seguido de la adición de formaldehído **3-2** (o su equivalente tal como paraformaldehído) en presencia de un agente reductor tal como borohidruro de sodio. La protección de la fracción de alcohol en el compuesto de **Fórmula 3-3** se puede lograr mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando Pg¹ es TBDMS, la protección se puede lograr mediante el tratamiento del compuesto de **Fórmula 3-3** con un reactivo de sililo activado [tal como cloruro de tert-butil (dimetil)sililo] en presencia de una base (tal como 1H-imidazol) en un disolvente no prótico adecuado (tal como THF o DMF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente).



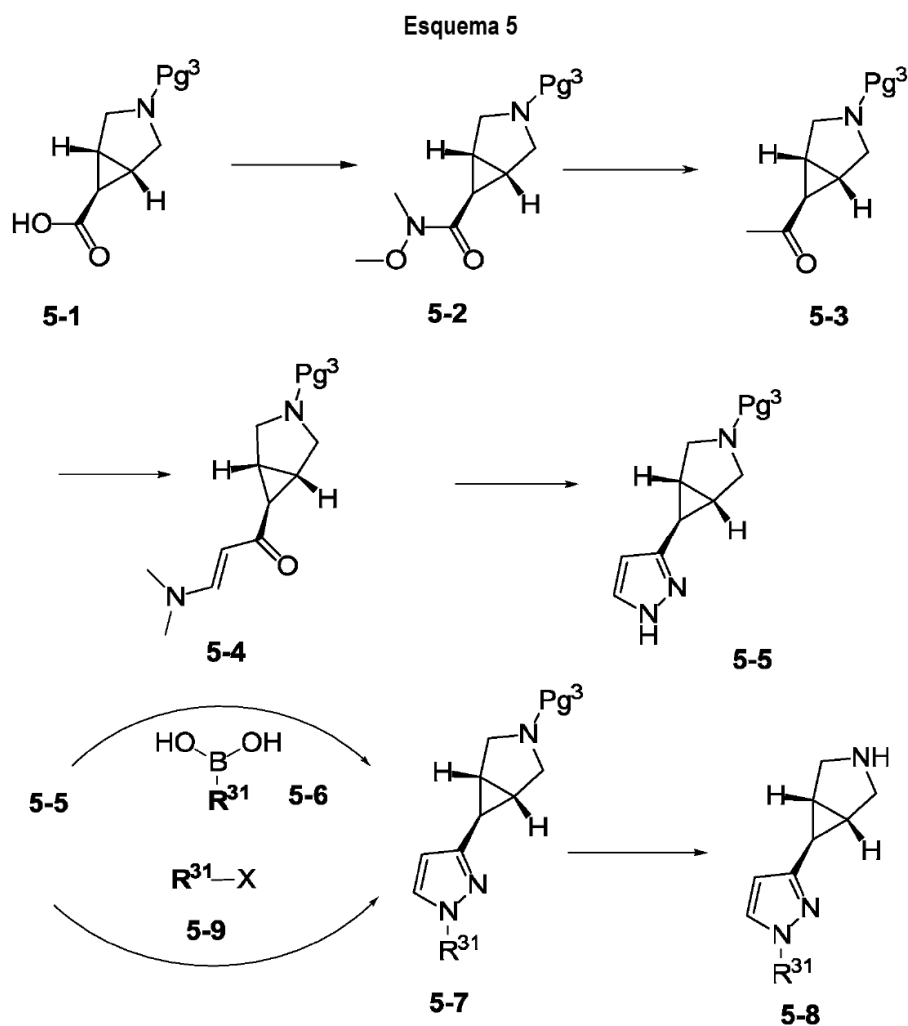
El Esquema 4 se refiere a una síntesis de compuestos de **Fórmula 4-3** [en la que Pg² es un grupo protector de alcohol tal como p-metoxbencilo], que puede usarse como un compuesto de **Fórmula 1-2** en el Esquema 1 [en la que r es 0]. Con referencia al esquema 4, la reacción de un epóxido de **Fórmula 4-1** con un alcohol de **Fórmula 4-2**, en presencia de una base [por ejemplo, NaN(TMS)₂] en un disolvente no prótico (por ejemplo, THF o DMF), proporciona un compuesto de **Fórmula 4-3**.



El esquema 4A se refiere a una síntesis de un compuesto de Fórmula **4A-5** o una sal del mismo [es decir, un compuesto de Fórmula **1-a** o una sal del mismo, en la que R^7 es $-P(=O)(OH)_2$]. Con referencia al Esquema 4A, la reacción de un epóxido de Fórmula **4A-1** con un compuesto de fósforo de Fórmula **4A-2** [en la que cada Pg^{2A} es un grupo protector de hidroxilo tal como bencilo], opcionalmente en presencia de una base [por ejemplo, $NaN(TMS)_2$] en un disolvente no prótico (por ejemplo, THF o DMF), proporciona un compuesto de Fórmula **4A-3**. Similar a la reacción de formación de carbamato descrita en los Esquemas 1 y 2, la reacción del compuesto de Fórmula **4A-3** y una amina de Fórmula **1-1** produce un compuesto de Fórmula **4A-4**. Dependiendo de la selección de los grupos Pg^{2A} , la eliminación de los grupos protectores Pg^{2A} bajo condiciones adecuadas proporcionará un compuesto de Fórmula **4A-5** o una sal del mismo.



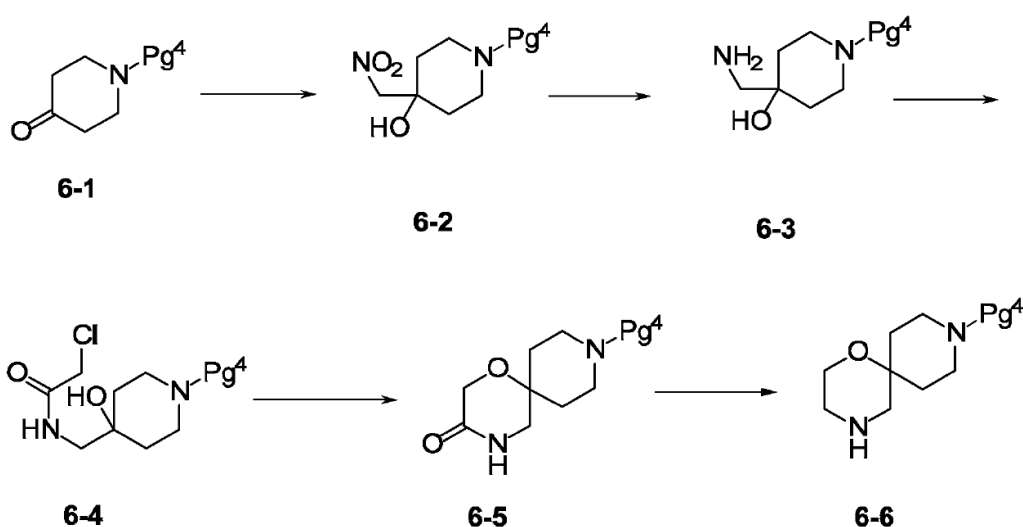
El esquema 5 se refiere a la preparación de aminas de Fórmula **5-8** (en la que R^{31} es arilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos), que pueden usarse como un tipo específico de amina de Fórmula **1-1** para la preparación de compuestos de Fórmula **1** o **1a** en los Esquemas 1 y 2. La amida de Weinreb de Fórmula **5-2** [en la que Pg^3 es un grupo protector de amina tal como tert-butoxicarbonilo (BOC)] se puede preparar acoplado N-metoximetanamina con un ácido carboxílico de Fórmula **5-1** usando un agente de acoplamiento adecuado [por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU)]. La adición de un reactivo de Grignard (por ejemplo, bromuro de metilmagnesio) a la amida de Weinreb de Fórmula **5-2** da como resultado una cetona de Fórmula **5-3**. El tratamiento de la cetona de Fórmula **5-3** con dimetil acetal de N,N-dimetilformamida a temperaturas elevadas da como resultado una enamina de Fórmula **5-4**. El tratamiento subsecuente con hidrazina (o su equivalente) en un disolvente prótico tal como etanol proporciona un pirazol de Fórmula **5-5**. Se puede obtener un compuesto de Fórmula **5-7** haciendo reaccionar el pirazol de Fórmula **5-5** con un ácido (hetero)arilborónico de Fórmula **5-6** en presencia de un catalizador (tal como acetato de cobre) y una base (por ejemplo, piridina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano). Alternativamente, el pirazol de Fórmula **5-5** se puede transformar en el compuesto de Fórmula **5-7** mediante acoplamiento catalizado por paladio con un haluro de (hetero)arilo adecuado de Fórmula **5-9** en la que X es un haluro adecuado como Cl, Br o I. El acoplamiento se puede lograr mediante la reacción del pirazol de Fórmula **5-5** y haluro de (hetero)arilo de Fórmula **5-9** en presencia de un catalizador de paladio tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) [$Pd(dppf)Cl_2$] junto con una base tal como acetato de potasio a temperatura elevada en un disolvente no prótico tal como tolueno. Puede prepararse un compuesto de Fórmula **5-8** mediante la eliminación del grupo protector Pg^3 . Por ejemplo, cuando el Pg^3 es tert-butoxicarbonilo (BOC), la escisión se puede lograr bajo condiciones ácidas mediante tratamiento con, por ejemplo, ácido trifluoroacético.



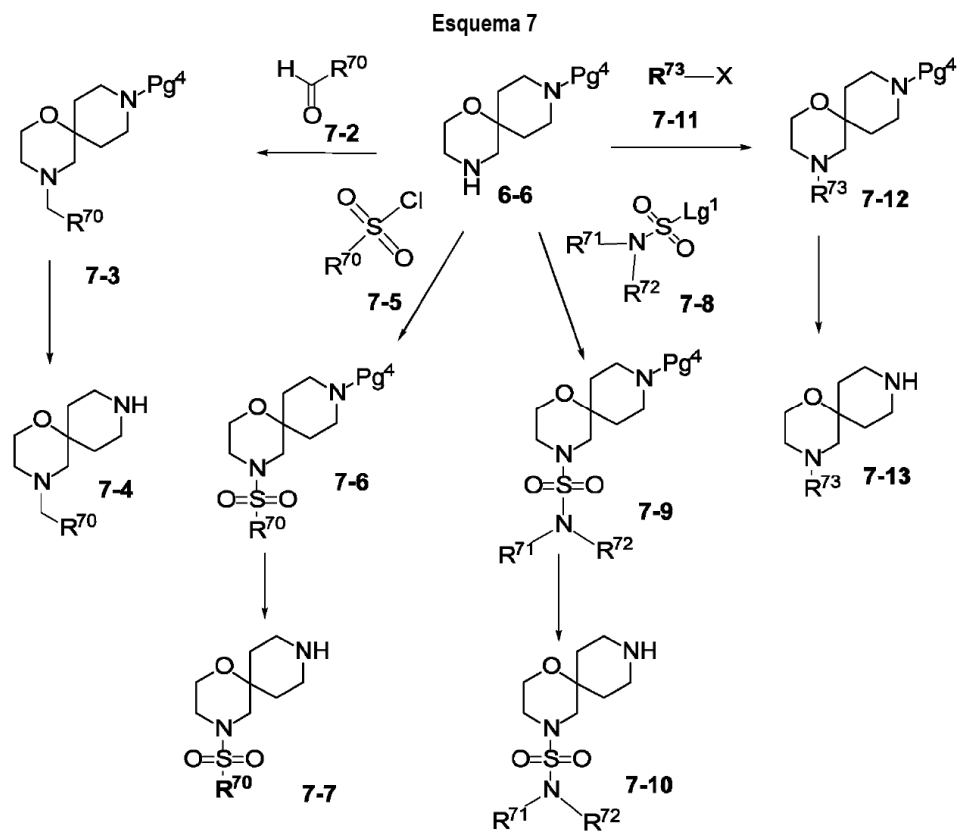
El Esquema 6 se refiere a una síntesis de una espiromorfolina de **Fórmula 6-6** (en la que Pg^4 es un grupo protector de amina adecuado tal como BOC), que se puede usar como material de partida en el Esquema 7. Con referencia al Esquema 6, la reacción de una piperidina protegida adecuada de **Fórmula 6-1** con nitrometano en presencia de una base suave tal como trietilamina proporciona un compuesto de **Fórmula 6-2**. La reducción de la fracción nitro del compuesto de **Fórmula 6-2** para obtener un aminoalcohol de **Fórmula 6-3** se puede lograr usando procedimientos tales como hidrogenación catalizada con paladio, por ejemplo utilizando paladio al 10 % sobre carbono en un disolvente alcohólico bajo una atmósfera de hidrógeno. La acetilación del compuesto de **Fórmula 6-3** se puede lograr mediante tratamiento con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio.

El cierre del anillo del compuesto de cloruro de **Fórmula 6-4** se puede lograr mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, tert-butóxido de potasio) en un disolvente no prótico (por ejemplo, THF) bajo condiciones de reflujo para proporcionar un compuesto de **Fórmula 6-5**. Puede obtenerse un compuesto de espiromorfolina de **Fórmula 6-6** mediante la reducción de la funcionalidad amida en el compuesto de **Fórmula 6-5** usando un agente reductor adecuado (por ejemplo, complejo de borano-sulfuro de dimetilo en THF).

Esquema 6



El Esquema 7 se refiere a la síntesis de compuestos de **Fórmula 7-4, 7-7, 7-10 o 7-13** a partir de una amina de **Fórmula 6-6**. Un compuesto de **Fórmula 7-3** [en la que R^{70} puede ser, por ejemplo, R^{11} , R^{12} , R^{13} , o R^{14}] se puede preparar haciendo reaccionar la amina de **Fórmula 6-6** con un aldehído de **Fórmula 7-2** usando las condiciones de aminación reductora bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, puede emplearse el tratamiento con isopropóxido de titanio (IV) y un agente reductor tal como borohidruro de sodio. La reacción de una amina de **Fórmula 6-6** con cloruros de sulfonilo de **Fórmula 7-5** [en la que R^{70} puede ser, por ejemplo, R^{11} , R^{12} , R^{13} , o R^{14}] en presencia de una base adecuada (tal como piridina o bicarbonato de sodio) da como resultado una sulfonamida de **Fórmula 7-6**. Una amina **6-6** puede tratarse con un compuesto adecuadamente activado de **Fórmula 7-8** (donde Lg^1 es un grupo saliente tal como Cl) para dar un compuesto de **Fórmula 7-9** [en la que R^{71} puede ser, por ejemplo, R^{23} ; y R^{72} puede ser, por ejemplo, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{11}$, $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{12}$, $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{13}$, or $-(CR^{21}R^{22})_p-R^{14}$; o R^{71} y R^{72} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con R^8 y uno o más R^9 seleccionados independientemente]. Un compuesto de **Fórmula 7-12** [en la que R^{73} puede ser, por ejemplo, R^{11} o R^{12}] se puede preparar mediante acoplamiento catalizado por metal de compuestos de **Fórmula 6-6** con un compuesto de **Fórmula 7-11** (en la que X es un átomo de halógeno tal como Cl o Br). Un compuesto de **Fórmula 7-3, 7-6, 7-9 o 7-12** se puede convertir en un compuesto de **Fórmula 7-4, 7-7, 7-10 o 7-13**, respectivamente, mediante la desprotección apropiada. Por ejemplo, cuando Pg^4 es BOC, la desprotección se puede lograr mediante el tratamiento con un ácido tal como el ácido trifluoroacético. Cada uno de los compuestos de **Fórmula 7-4, 7-7, 7-10 o 7-13** puede usarse como material de partida [como una amina específica de **Fórmula 1-1**] para la síntesis de compuestos de **Fórmula I** (por ejemplo, **Fórmula Ia** o **Ib**) como se describe en los Esquemas 1 y 2.



El esquema 8 se refiere a una síntesis de compuestos de **Fórmula 8-6** [en la que cada t_2a es independientemente 0 o 1; y R^{8A} puede ser, por ejemplo, R^{11} , R^{12} , R^{13} , o R^{14}]. Puede prepararse un compuesto de **Fórmula 8-3** mediante el tratamiento del aminoalcohol de **Fórmula 8-1** (que puede prepararse usando el procedimiento descrito en el Esquema 6 para el aminoalcohol de **Fórmula 6-3**) con un cloruro de sulfonilo de **Fórmula 8-2** en presencia de una base adecuada (por ejemplo, piridina). La reacción del compuesto de **Fórmula 8-3** con un compuesto de **Fórmula 8-4** (en la que cada X es independientemente un grupo saliente adecuado tal como Br o Cl), en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente aprótico polar tal como DMF, da como resultado un compuesto de **Fórmula 8-5**. La eliminación del grupo protector da como resultado un compuesto de **Fórmula 8-6**, que puede usarse como material de partida [como una amina específica de **Fórmula 1-1**] en los Esquemas 1 y 2 para la preparación de compuestos de **Fórmula I** (incluidos compuestos de **Fórmula Ia** o **Ib**).

tanto, un compuesto de Fórmula I que tiene un sustituyente que contiene un grupo funcional puede convertirse en otro compuesto de Fórmula I que tiene un grupo sustituyente diferente.

De manera similar, los expertos en la técnica también pueden reconocer que en todos los esquemas descritos en este documento, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en un grupo sustituyente tal como R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, etc., estos grupos funcionales pueden protegerse/desprotegerse en el curso del esquema sintético descrito en este documento, si es apropiado y/o se desea. Por ejemplo, un grupo OH puede protegerse con un grupo bencilo, metilo o acetilo, que puede desprotegerse y convertirse de nuevo en el grupo OH en una etapa posterior del proceso sintético. Para otro ejemplo, un grupo NH₂ puede protegerse mediante un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) o BOC; la conversión de nuevo al grupo NH₂ se puede llevar a cabo en una etapa posterior del proceso de síntesis mediante desprotección.

Como se usa en el presente documento, el término "reaccionar" (o "reacción" o "reaccionado con") se refiere a la unión de reactivos químicos designados de tal manera que tenga lugar una transformación química generando un compuesto diferente de cualquiera introducido inicialmente en el sistema. Las reacciones pueden tener lugar en presencia o ausencia de disolvente.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir como estereoisómeros, tales como atropisómeros, racematos, enantiómeros o diastereómeros. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) quiral. Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto contenga una fracción ácida o básica, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla de diastereoisómeros resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se pueden convertir en el o los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos quirales de Fórmula I (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 % a 50 % de 2-propanol, típicamente de 2 % a 20 %, y de 0 % a 5 % de una alquilamina, típicamente 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994), cuya divulgación se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Las técnicas estereoselectivas adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo alqueno o alqueno (alquilideno), son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las sales de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y luego simplemente convertir esta última de nuevo en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y subsecuentemente convertir la última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se pueden preparar tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido orgánico o mineral seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también puede precipitarse de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo un ácido orgánico o mineral apropiado a la solución.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido pantoténico, ácido bitárrico, ácido ascórbico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y pamoico [es decir, ácido 4,4'-metanodilbis(3-hidroxinaftalen-2-carboxílico)], un ácido piranosidílico, tal como el ácido glucurónico o el ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como el ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido etanosulfónico, o similares.

Los compuestos de Fórmula I que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, y particularmente las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de

esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de Fórmula I. Estas sales pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Estas sales también se pueden preparar tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad, por ejemplo, bajo presión reducida. Alternativamente, también se pueden preparar mezclando en conjunto soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, se emplean cantidades estequiométricas de reactivos, por ejemplo, para asegurar la completitud de la reacción y los rendimientos máximos del producto final deseado.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I (incluidos los compuestos de Fórmula I-a o I-b) se pueden preparar mediante, por ejemplo, uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I con el ácido o la base deseados;
- (ii) eliminando un grupo protector lábil en ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de Fórmula I o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de Fórmula I en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recoger por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

Los polimorfos se pueden preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cristalización.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un solo enantiómero.

Si bien ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica pueden tener propiedades físicas casi idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica; véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I en la que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra usualmente en la naturaleza. Los compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente (o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus N-óxidos) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en este documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden producir, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de Fórmula I con ciertas fracciones conocidas por los expertos en la técnica como "pro-fracciones" como se describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Los compuestos de Fórmula I deben evaluarse por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución (a través del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma de dosificación y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por aspersion o secado por evaporación. Se puede usar secado por microondas o por radiofrecuencia para este propósito.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La selección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención (o sus sales farmacéuticamente aceptables) y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

- 5 Los compuestos de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal manera que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal y/o la administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

- 10 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen partículas múltiples o nanopartículas, líquidos o polvos; comprimidos para deshacer en la boca (que incluyen rellenos de líquido); masticables; geles; formas de dosificación de rápida dispersión; películas; óvulos aerosoles y parches bucales/mucoadhesivos.

- 15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como rellenos en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un saquito.

- 20 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de rápida disolución y desintegración, tales como las descritas por Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 11, 981-986.

- 25 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, por ejemplo, de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación. Los aglutinantes se utilizan generalmente para impartir cualidades cohesivas a la formulación de un comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por aspersión, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

- 35 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes con actividad de superficie, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes con actividad de superficie pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

- 40 Las tabletas también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente de 0,25 % en peso a 10 % en peso, por ejemplo, de 0,5 % en peso a 3 % en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, saborizantes, conservantes y enmascaradores del sabor.

- 45 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, desde aproximadamente un 10 % en peso hasta aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, desde aproximadamente un 0 % en peso hasta aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, desde aproximadamente un 2 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de desintegrante, y desde aproximadamente un 0,25 % en peso hasta aproximadamente 10 % en peso de lubricante.

- 50 Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Alternativamente, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelar en estado fundido o extrudir antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

- 55 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película delgada, solubles en agua o hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y

comprenden típicamente un compuesto de Fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

5 El compuesto de Fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus N-óxidos) puede ser soluble en agua o insoluble. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente de 1 % en peso a 80 % en peso, más típicamente de 20 % en peso a 50 % en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción más pequeña de la composición, típicamente hasta un 30 % en peso de los solutos. Alternativamente, el compuesto de Fórmula I puede estar en forma de perlas en multipartículas.

10 El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está presente típicamente en el intervalo de 0,01 a 99 % en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80 % en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, saborizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes refrescantes, codisolventes (incluidos los aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

15 Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente mediante secado por evaporación de películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte o papel de soporte desprendible. Esto se puede hacer en un horno o túnel de secado, típicamente un secador de recubrimiento combinado, o mediante secado por congelación o por vacío.

20 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente U.S. No. 6,106,864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se pueden encontrar en Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25 (2), 1-14 (2001). El uso de goma para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

25 Los compuestos de la invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

30 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (por ejemplo, a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril, o como una forma seca para uso junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

35 La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de Fórmula I (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

40 Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen cánulas recubiertas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PLGA) cargadas con fármaco.

45 Los compuestos de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) también se pueden administrar por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, galletas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración. Véase, por ejemplo, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 955-958.

50 Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

5 Los compuestos de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como un partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco, como una aspersion en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador (por ejemplo, un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

10 El recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

15 Antes de su uso en una formulación de suspensión o polvo seco, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para su administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrones). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por aspersion.

20 Se pueden formular cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísters y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

25 Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

30 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, direccionada y programada.

35 En el caso de los inhaladores y aerosoles en polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "soplo" que contiene de 0,01 a 100 mg del compuesto de Fórmula I. La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 1 µg a 200 mg, que puede ser administrado en una sola dosis o, más usualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden utilizar diversas alternativas según sea apropiado.

40 Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

45 Los compuestos de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) también se pueden administrar directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auditiva incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), galletas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico entrecruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

50

55

Las formulaciones para administración ocular/auditiva se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

5 Los compuestos de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

10 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como complejos de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos propósitos son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las Solicitudes de Patentes Internacionales Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

15 Dado que la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de la enfermedad/afecciones descritas en el presente documento con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal de tal compuesto o profármaco; y un segundo compuesto como se describió anteriormente. El kit comprende
20 medios para contener las composiciones separadas tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran, por ejemplo, en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

25 Un ejemplo de un kit de este tipo es el denominado blíster. Los empaques tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se utilizan ampliamente para el empaque de formas farmacéuticas unitarias de dosificación (comprimidos, cápsulas y similares). Los empaques tipo blíster generalmente consisten en una hoja de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico transparente. Durante el proceso de empaque, se forman rebajos en la lámina de plástico. Los rebajos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que
30 se van a empacar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajos y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta a la dirección en la que se formaron los rebajos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los rebajos entre la lámina de plástico y la hoja. En algunas realizaciones, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden sacar del blíster aplicando presión manualmente sobre los rebajos, por lo que se forma una abertura en la hoja en el
35 lugar del rebajo. A continuación, el comprimido o cápsula se puede extraer a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda para la memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas, por lo que los números se corresponden con los días del régimen en el que se deben ingerir los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de este tipo de ayuda para la memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue "Primera semana, lunes, martes, etc.. Segunda semana, lunes, martes,..", etc. Otras variaciones de ayudas para la memoria será fácilmente evidente. Una "dosis diaria" puede ser una sola tableta o cápsula o varias píldoras o cápsulas para tomar en un día determinado. Además, una dosis diaria del compuesto de Fórmula I puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda para la memoria debería reflejar esto.

45 En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso previsto. Por ejemplo, el dispensador está equipado con una ayuda para la memoria, para facilitar adicionalmente el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de tal ayuda para la memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de una ayuda de memoria de este tipo es una memoria de microchip alimentada por batería junto con una lectura de cristal líquido o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o recuerda
50 cuándo se debe tomar la siguiente dosis.

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente
55 los mismos resultados. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del ámbito de esta invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica. En los siguientes Ejemplos y Preparaciones, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "N" donde se hace referencia a concentración significa Normal, "M" significa molar, "ml" significa mililitro, "mmol" significa milimoles, "μmol" significa micromoles, "eq." significa equivalente, "°C" significa grados Celsius, "MHz" significa megahercios, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento.
60

Ejemplos

A continuación se ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del ámbito de esta invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en el arte.

5 Los experimentos se llevaron a cabo generalmente bajo atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o la humedad. Los disolventes y reactivos comerciales se utilizaron generalmente sin purificación adicional. Se emplearon disolventes anhidros cuando fue apropiado, generalmente productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. En otros casos, los disolventes comerciales se pasaron a través de columnas empaquetadas con tamices moleculares de 4Å, hasta que se alcanzaron los siguientes estándares de QC para agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para reacciones muy sensibles, los disolventes se trataron adicionalmente con sodio metálico, hidruro de calcio o tamices moleculares, y se destilaron justo antes de su uso. Los productos generalmente se secan bajo vacío antes de ser llevadas a cabo con reacciones adicionales o someterse a pruebas biológicas. Los datos de espectrometría de masas se informan bien sea a partir de instrumentación por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases-espectrometría de masas (LCMS). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) con referencia a picos residuales de los disolventes deuterados empleados. En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar enantiómeros o diastereómeros de ciertos compuestos de la invención (en algunos ejemplos, los enantiómeros separados se designan como ENT-1 y ENT-2, o los diastereómeros separados se designan como DIAST-1 y DIAST-2, de acuerdo con su orden de elución). En algunos ejemplos, se midió la rotación óptica de un enantiómero usando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específicos), un enantiómero con una rotación en el sentido de las agujas del reloj se designó como el enantiómero (+) y un enantiómero con una rotación en el sentido contrario a las agujas del reloj se designó como el enantiómero (-). Los compuestos racémicos están indicados por la presencia de (+/-) adyacente a la estructura; en estos casos, la estereoquímica indicada representa la configuración relativa (en lugar de absoluta) de los sustituyentes del compuesto.

Las reacciones que procedían a través de intermedios detectables fueron seguidas generalmente por LCMS y se dejó que procedieran a la conversión completa antes de la adición de los reactivos subsecuentes. Para las síntesis que hacen referencia a procedimientos en otros Ejemplos o procedimientos, las condiciones de reacción (tiempo de reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a tratamiento cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolventes usados para eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar R_f s o tiempos de retención apropiados.

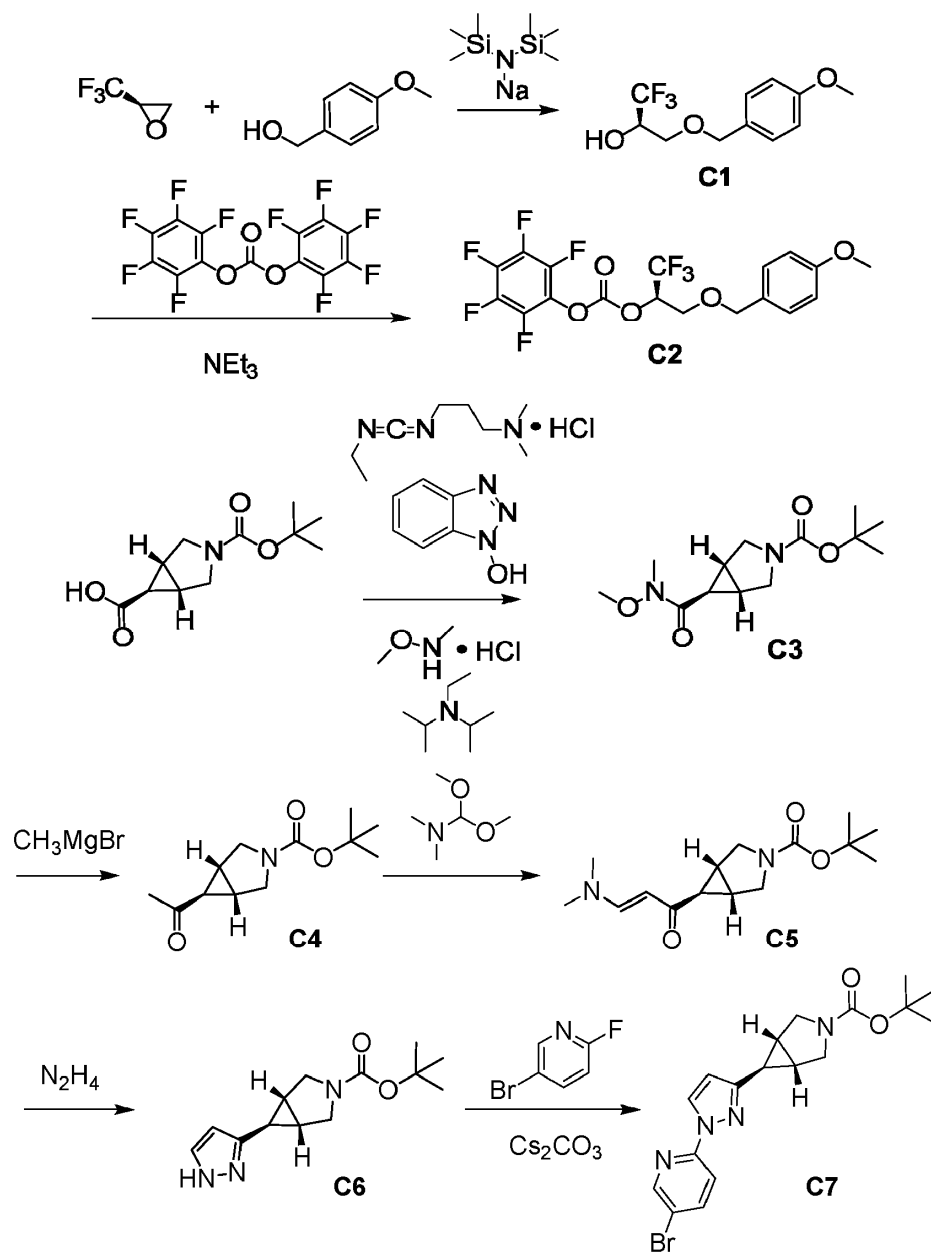
35 Por motivos de claridad, la estereoquímica de los sustituyentes en el esqueleto de 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo en los Ejemplos e intermedios en este documento se indica utilizando la nomenclatura de Chemical Abstracts. La estereoquímica de los otros compuestos en los Ejemplos y los intermedios en este documento se indica usando la nomenclatura IUPAC.

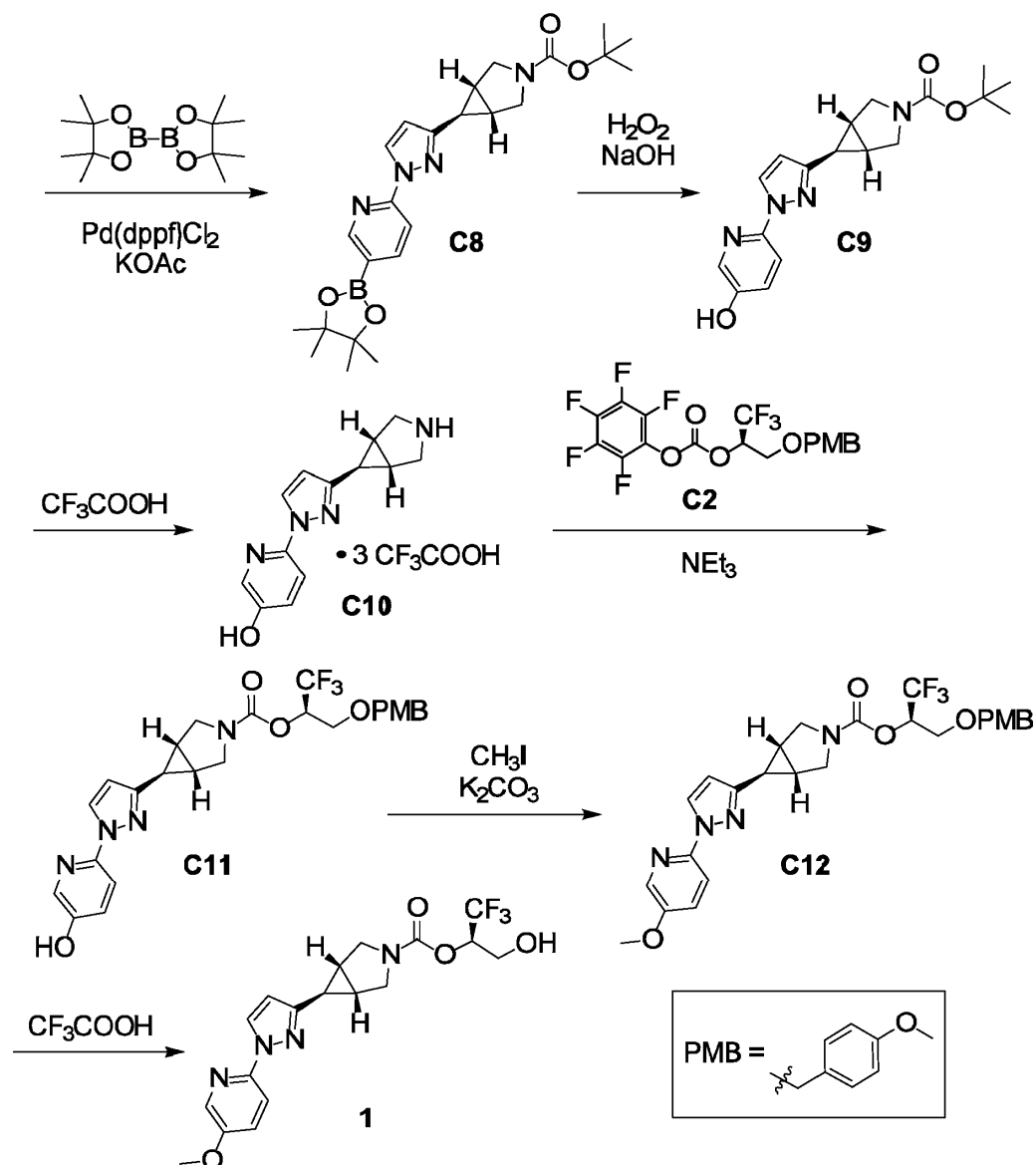
Abreviaturas:

40 BOC - tert-butoxicarbonilo
 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
 NADP: fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina
 PMB - para-metoxibencilo (o 4-metoxibencilo)
 p-TsOH - ácido para-toluenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico
 45 psi - libras por pulgada cuadrada

Ejemplo 1

(1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-metoxipiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (1)





Etapa 1. Síntesis de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ol (C1).

Se añadió lentamente (4-metoxifenil)metanol (98 %, 1,14 ml, 8,96 mmol) a una solución a 0 °C de bis(trimetilsilil) amida de sodio en tetrahidrofurano (1,0 M, 8,9 ml, 8,9 mmol) en un vial de microondas. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos, se añadió (2R)-2-(trifluorometil)oxirano (500 mg, 4,46 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) mediante una jeringa, y el vial se selló y se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua; la mezcla se extrajo dos veces con tert-butilmetiléter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 60 % en heptano) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,09 g, 4,36 mmol, 98 %. GCMS m/z 250,1 [M^+]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,36 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 4,46 (s, 2H), 4,21-4,09 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (dd, la mitad del patrón ABX, $J=10,6$, 4,5 Hz, 1H), 3,48 (dd, la mitad del patrón ABX, $J=10,5$, 6,3 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de carbonato de pentafluorofenil (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C2).

Se añadió bis(pentafluorofenil)carbonato (1,33 g, 3,37 mmol) a una solución a 0 °C de **C1** (929 mg, 3,71 mmol) en acetonitrilo (30 ml). Se añadió trietilamina (1,71 g, 16,9 mmol) gota a gota y la reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas. La solución resultante de **C2** se usó directamente en la Etapa 11. Para las síntesis subsecuentes descritas en el presente documento que utilizan **C2**, este material se generó a la escala apropiada y la solución de reacción de **C2** se usó directamente en la reacción de acoplamiento.

Etapa 3. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (C3).

Se añadieron hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (10,1 g, 52,7 mmol) y 1H-benzotriazol-1-ol (7,13 g, 52,8 mmol) a una solución a 0 °C de ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-(tert-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (8,00 g, 35 mmol) en diclorometano (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de hidrocloreto de N-metoximetanamina (6,87 g, 70,4 mmol) y N,N-diisopropiletanamina (13,6 g, 105 mmol) en diclorometano (50 ml) durante un período de 10 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 2 horas. Después de la adición de agua (100 ml), la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto como un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 9,46 g, 35,0 mmol, 100 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,72 (s, 3H), 3,64 (d, la mitad del cuarteto AB, J = 11,2 Hz, 1H), 3,55 (d, la mitad del cuarteto AB, J = 11,0 Hz, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,99-1,91 (br s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 4. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (C4).

Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3,0 M en tetrahidrofurano; 23,3 ml, 69,9 mmol) gota a gota a una solución a 0 °C de C₃ (9,46 g, 35,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora, después de lo cual se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto como un sólido de color rojo. Rendimiento: 7,82 g, 34,7 mmol, 99 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,62 (d, la mitad del cuarteto AB, J = 11,3 Hz, 1H), 3,53 (d, la mitad del cuarteto AB, J = 11,3 Hz, 1H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,21 (s, 3 H), 2,05-2,01 (m,2H), 1,77 (dd, J = 3,0, 2,9 Hz, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

Etapa 5. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (C5).

A una solución de C₄ (7,82 g, 34,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (12,4 g, 104 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. Luego se enfrió, se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (90 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el producto como un sólido de color rojo. Rendimiento: 9,20 g, 32,8 mmol, 94 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,63 (d, la mitad del cuarteto AB, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,54 (d, la mitad del cuarteto AB, J = 11,0 Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,15-2,93 (br s, 3H), 2,93-2,70 (br s, 3H), 2,10-1,97 (m,2H), 1,60 (dd, J = 2,9, 2,9 Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H).

Etapa 6. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-(1H-pirazol-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (C6).

Se añadió hidrato de hidrazina (1,97 g, 39,4 mmol) a una solución de C₅ (9,20 g, 32,8 mmol) en etanol (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (eluyentes: 9 % luego 17 %, luego 50 % acetato de etilo en éter dietílico) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 7,00 g, 28,1 mmol, 86 %.

LCMS m/z 193,8 [(M -2-metilprop-1-eno)+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,01 (br d, J = 1,8 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,69 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,51-3,41 (m,2H), 1,90-1,83 (m,2H), 1,80 (dd, J = 3,4, 3,4 Hz, 1 H), 1,46 (s, 9 H).

Etapa 7. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (C₇) de tert-butilo.

Se agitó una mezcla de C₆ (500 mg, 2,01 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (529 mg, 3,01 mmol) y carbonato de cesio (1,96 g, 6,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) en un reactor de microondas a 160 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se combinó con dos reacciones similares llevadas a cabo en C₆ (500 mg, 2,01 mmol y 350 mg, 1,40 mmol), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílica gel (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1,25 g, 3,08 mmol, 57 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,87 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,52-3,42 (m,2H), 1,99-1,91 (m,2H), 1,85 (dd, J = 3,5, 3,4 Hz, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 8. Síntesis de tert-butyl (1 α ,5 α ,6 α)-6-{1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2 -il]-1H-pirazol-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (C₈).

A una suspensión de C₇ (1,00 g, 2,47 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (940 mg, 3,70 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II) (181 mg, 0,247 mmol) y acetato de potasio (726 mg, 7,40 mmol), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 120 °C, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1,02 g, 2,25 mmol, 91 %.

LCMS m/z 453,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73-8,69 (m, 1 H), 8,48 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,86 (br d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,16

(d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 3,81 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 3,73 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,87 (dd, $J=3,3, 3,3$ Hz, 1 H), 1,47 (s, 9 H), 1,37 (s, 12 H).

Etapa 9. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-hidroxipiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (C9).

5 A una mezcla a 0 °C de **C8** (1,02 g, 2,25 mmol) en tetrahidrofurano y agua (mezcla 1:1, 80 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (6 M, 1 ml, 6 mmol), seguida de peróxido de hidrógeno (solución al 30 % en agua, 0,77 g, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas, después de lo cual se inactivó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 742 mg, 2,17 mmol, 96 %. LCMS m/z 343,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 7,93 (dd, $J=2,9, 0,5$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=8,8, 0,5$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J=8,8, 2,9$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J=10,9$ Hz, 2H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,75 (dd, $J=3,5, 3,4$ Hz, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

15 **Etapa 10. Síntesis de 6-{3-[(1 α ,5 α ,6 α)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-ol, sal de tris(ácido trifluoroacético) (C10).**

Una solución de **C9** (742 mg, 2,17 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño de hielo y luego se trató con ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 25 °C, después de lo cual se concentró al vacío, proporcionando el producto (1,27 g) como una goma de color amarillo. LCMS m/z 243,0 [M+H]⁺.

20 **Etapa 11. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-hidroxipiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C11).**

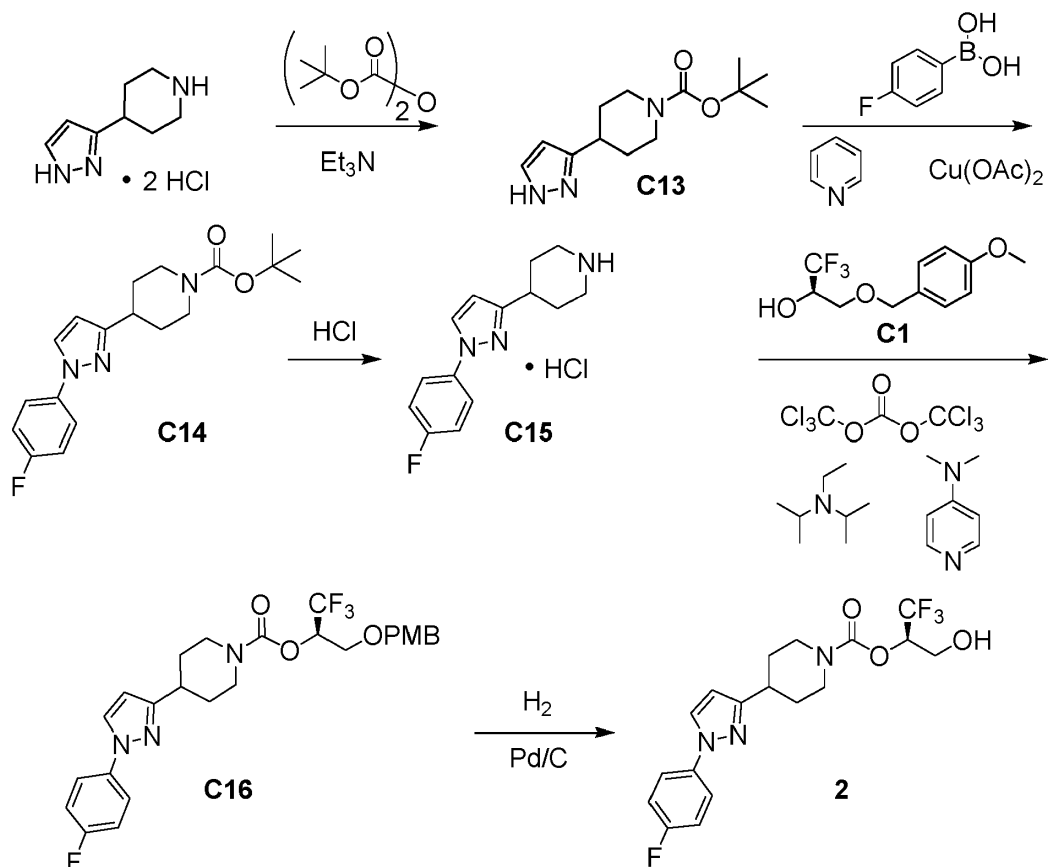
Se añadió lentamente trietilamina (1,10 g, 10,9 mmol) a una solución a 0 °C de **C10** (de la etapa anterior, 1,27 g, \leq 2,17 mmol) en acetonitrilo (20 ml), después de lo cual la mezcla se agitó durante 1 hora. El Compuesto **C2** [de la etapa 2, como mezcla de reacción cruda en acetonitrilo (30 ml); 1,6 g, 3,4 mmol] se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C, que luego se agitó a 28 °C durante 18 horas. Luego se enfrió en un baño de agua helada y se trató lentamente con un segundo lote de **C2** (~ 0,74 g, 1,6 mmol). Después de agitar durante 18 horas a 25 °C, la mezcla de reacción se concentró al vacío; el residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Por análisis de ¹H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 430 mg, 0,83 mmol, 38 % en dos etapas. LCMS m/z 519,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29-8,25 (m, 1H), 7,93 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), [7,69 (d, $J=8,8$ Hz) y 7,68 (d, $J=8,9$ Hz), total 1H], 7,32 (dd, $J=8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,95-6,88 (m, 2H), [6,24 (d, $J=2,5$ Hz) y 6,20 (d, $J=2,5$ Hz), total 1H], 5,53-5,40 (m, 1H), [4,56 (d, la mitad del cuarteto AB, $J=11,4$ Hz) y 4,54 (d, la mitad del cuarteto AB, $J=11,5$ Hz), total 1H], 4,46 (d, la mitad del cuarteto AB, $J=11,5$ Hz, 1H), 3,84-3,68 (m, 4H), [3,79 (s) y 3,73 (s), total 3H], 3,60-3,53 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), [1,77 (dd, $J=3,5, 3,4$ Hz) y 1,74 (dd, $J=3,5, 3,3$ Hz), total 1H].

35 **Etapa 12. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-metoxipiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C12).**

A una solución a 0 °C de **C11** (90,0 mg, 0,174 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron carbonato de potasio (36 mg, 0,26 mmol) y yodometano (25,9 mg, 0,182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 2 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto como una goma incolora. Por análisis de ¹H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 86 mg, 0,16 mmol, 92 %. LCMS m/z 533,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J=9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 6,94-6,86 (m, 2H), [6,14 (d, $J=2,3$ Hz) y 6,13 (d, $J=2,4$ Hz), total 1H], 5,54-5,43 (m, 1H), [4,57 (d, la mitad del cuarteto AB, $J=11,7$ Hz) y 4,56 (d, la mitad del cuarteto AB, $J=11,7$ Hz), total 1H], 4,48 (d, la mitad del cuarteto AB, $J=11,7$ Hz, 1H), 3,92-3,65 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), [3,81 (s) y 3,78 (s), total 3H], 3,64-3,53 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H). Etapa 13. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-metoxipiridin-2-il)-1H-pirazol -3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-ilo (1).

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución a 0 °C de **C12** (114 mg, 0,214 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 30 minutos, después de lo cual se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo 1:1) proporcionó el producto como un sólido blanco. Por análisis de ¹H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 65 mg, 0,16 mmol, 75 %. LCMS m/z 413,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 7,80-7,76 (m, 1 H), 7,51 (dd, $J=9,0, 3,0$ Hz, 1 H), [6,26 (d, $J=2,6$ Hz) y 6,25 (d, $J=2,8$ Hz), total 1 H], 5,34-5,24 (m, 1 H), 3,94-3,74 (m, 4 H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,57 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), [1,86 (dd, $J=3,6, 3,5$ Hz) y 1,79 (dd, $J=3,5, 3,4$ Hz), total 1H].

Ejemplo 2 (solo por referencia)

4-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (2)**Etapa 1. Síntesis de 4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C13).**

5 A una mezcla a 0 °C de 4-(1H-pirazol-3-il) piperidina, sal diclorhidrato (11,3 g, 50,4 mmol) y trietilamina (20,4 g, 202 mmol) en diclorometano (250 ml) se añadió lentamente di-tert-dicarbonato de butilo (11,0 g, 50,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía en sílica gel (Gradiente: 17 % a 80 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el producto como una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 9,50 g, 37,8 mmol, 75 %. LCMS m/z 195,8 [(M -2-metilprop-1-eno)+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (br s, 1H), 6,12 (br s, 1H), 4,30-4,03 (br s, 2H), 2,96-2,73 (m, 3H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C14).

15 A una mezcla de C13 (700 mg, 2,78 mmol), ácido (4-fluorofenil) borónico (429 mg, 3,07 mmol) y tamices moleculares de 4Å (1,0 g) en diclorometano seco (40 ml) se le añadió piridina (441 mg, 5,58 mmol) y acetato de cobre (II) (759 mg, 4,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, mientras estaba abierta al aire, y luego se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílica gel (eluyente: acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 700 mg, 2,0 mmol, 72 %. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (br d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,37 (br d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 4-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]piperidina, sal de clorhidrato (C15).

25 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 M, 10 ml, 40 mmol) a una solución a 0 °C de C14 (700 mg, 2,0 mmol) en acetato de etilo (10 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado durante 1,5 horas a temperatura ambiente (18 °C), se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco. Este material se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 560 mg, se asumió cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13-8,10 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,44-6,42 (m, 1H), 3,49 (ddd, $J = 13, 4, 4$ Hz, 2H), 3,22-3,07 (m, 3 H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H).

Etapa 4. Síntesis de 4-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C16).

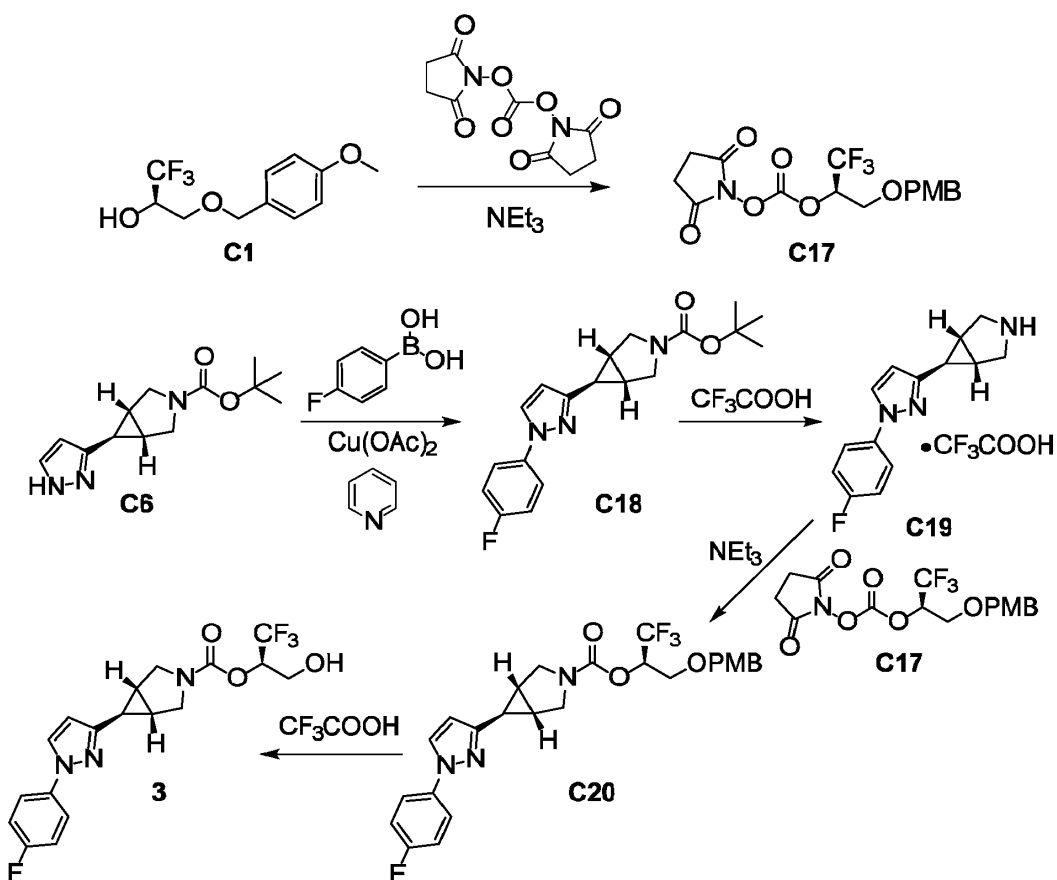
A una solución a 0 °C de bis(triclorometil)carbonato (27,2 mg, 91,6 μ mol) en diclorometano (5 ml) se le añadió **C1** (69,4 mg, 0,277 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (36 mg, 0,28 mmol) y 4-(dimetilamino) piridina (2,0 mg, 16 μ mol). Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado a temperatura ambiente (15 °C) durante 7 horas, se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución de **C15** (100 mg, 0,408 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (72 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó luego a 15 °C durante 16 horas, después de lo cual se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 20 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en sílica gel (eluyente: acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) proporcionó el producto como un aceite incoloro, que no era puro por análisis de ¹H RMN. Rendimiento: 90 mg, \leq 60 %. ¹H RMN(400 MHz, CD₃OD), picos característicos: δ 8,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,20 (br dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3 H), 3,15-2,92 (m, 3 H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H).

Etapa 5. Síntesis de 4-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (2).

A una solución de **C16** (50 mg, 96 μ mol) en etanol (50 ml) se le añadió paladio sobre carbono (30 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C bajo hidrógeno (40 psi) durante 6 horas. Luego se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío; la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílica gel (eluyente: acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 15 mg, 37 μ mol, 38 %. LCMS *m/z* 402,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,21 (br dd, *J* = 9,0, 8,4 Hz, 2H), 6,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,32 (dqd, *J* = 7, 7, 4 Hz, 1H), 4,29-4,16 (br m, 2H), 3,89 (br dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 12,5, 4 Hz, 1H), 3,79 (br dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 12,4, 6,9 Hz, 1H), 3,19-3,0 (m, 2H), 2,98 (tt, *J* = 11,5, 4 Hz, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,85-1,61 (br m, 2H).

Ejemplo 3

(1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (3)



Etapa 1. Síntesis de 1-[[[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-il]oxi]carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona (C17).

A una solución de **C1** (701 mg, 2,80 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (850 mg, 8,40 mmol) y 1,1'-[carbonilbis(oxi)]dipirrolidin-2,5-diona (717 mg, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 25 °C, luego se usó directamente en la Etapa 4. Para las síntesis posteriores descritas en este documento que utilizan **C17**, este material se generó a la escala apropiada y la solución de reacción de **C17** se usó directamente en el acoplamiento. reacción. Etapa 2. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (**C18**).

A una solución a 15 °C de **C6** (4,0 g, 16 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió ácido (4-fluorofenil) borónico (2,92 g, 20,9 mmol), acetato de cobre (II) (4,37 g, 24,1 mmol), piridina (3,81 g, 48,2 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 30 °C, después de lo cual se lavó con una solución acuosa de hidróxido de amonio (100 ml). Esta capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 3,3 g, 9,6 mmol, 60 %. LCMS *m/z* 287,8 [(M -2-metilprop-1-eno)+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J*= 2,5 Hz, 1 H), 7,62-7,56 (m,2H), 7,12 br dd, *J*= 8,9, 8,4 Hz,2H), 6,16 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 3,80 (d, la mitad del cuarteto AB, *J*= 11,0 Hz, 1H), 3,71 (d, la mitad del cuarteto AB, *J*= 10,9 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 1,99-1,90 (m,2H), 1,85 (dd, *J*= 3,4, 3,4 Hz, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 3. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, sal de trifluoroacetato (C19**).**

Se agitó una mezcla de **C18** (1,0 g, 2,9 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) durante 30 minutos a 15 °C, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo se trituró con tert-butil metil éter (10 ml) para proporcionar el producto como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 243,9 [M+H]⁺.

Etapa 4. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C20**).**

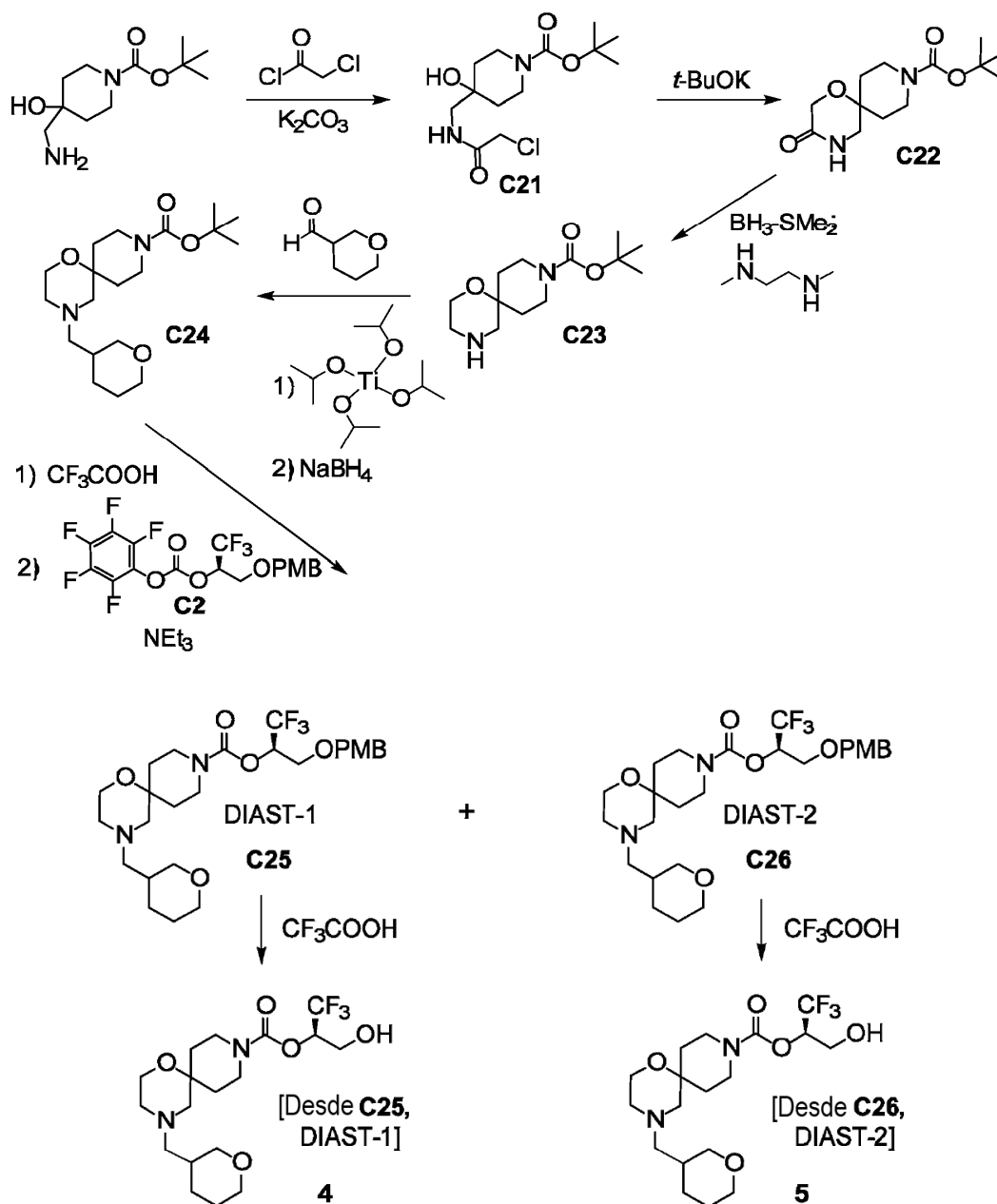
A una solución a 15 °C de **C17** [la mezcla de reacción de la Etapa 1; \leq 2,80 mmol en diclorometano (20 ml)] se añadió una solución de **C19** (de la etapa anterior, \leq 2,9 mmol) y trietilamina (566 mg, 5,59 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 18 °C, después de lo cual se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como una goma. Por análisis de ¹H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 900 mg, 1,7 mmol, 61 % en dos etapas. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H), 7,62-7,57 (m,2H), 7,29-7,24 (m,2H), 7,13 (br dd, *J*= 8,9, 8,3 Hz,2H), 6,93-6,88 (m,2H), [6,19 (d, *J*= 2,4 Hz) y 6,16 (d, *J*= 2,4 Hz), total 1 H], 5,53-5,43 (m, 1 H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,48 (d, la mitad del cuarteto AB, *J*= 11,7 Hz, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 2H), [3,82 (s) y 3,79 (s), total 3 H], 3,73-3,65 (m, 1 H), 3,65-3,54 (m,2H), 2,04-2,00 (m,2H), 1,87-1,82 (m, 1 H).

Etapa 5. Síntesis de (1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (3**).**

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de **C20** (890 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 15 °C. Luego se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; la purificación mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 440 mg, 1,1 mmol, 65 %. LCMS *m/z* 399,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H), 7,63-7,56 (m,2H), 7,13 (dd, *J*= 8,7, 8,5 Hz,2H), 6,21-6,17 (m, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 3H), 3,67-3,58 (m, 2H), 2,38-2,27 (br m, 1H), 2,08 -2,01 (m,2H), 1,90-1,84 (m, 1 H).

Ejemplos 4 y 5

4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [desde **C25**, DIAST-1] (**4**) y (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo 4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato [desde **C26**, DIAST-2] (**5**)



Etap 1. Síntesis de 4-f[(cloroacetil)amino]metil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C21).

- 5 Se añadió una solución de carbonato de potasio (1,32 kg, 9,55 mol) en agua (11 l) a una solución de 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1,10 kg, 4,78 mol) en acetato de etilo. (11 l). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y luego se trató gota a gota con cloruro de cloroacetilo (595 g, 5,27 mol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se dejó en agitación durante 16 horas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 l) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; la trituration del residuo con tert-butil metil éter (10 l) proporcionó el producto (1040 g). El filtrado de la trituration se concentró y se trituro con una mezcla de tert-butil metil éter y éter de petróleo (1:1; 300 ml) para proporcionar producto adicional (123 g) en forma de un sólido blanco. Rendimiento combinado: 1,16 kg, 3,78 mol, 79 %. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (br t, $J=5$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,88-3,70 (br m, 2H), 3,43-3,28 (br s, 2H), 3,20 (br dd, $J=11$, 11 Hz, 2H), 2,71 (s, 1 H), 1,62-1,46 (m, 4 H), 1,45 (s, 9 H).
- 10

Etap 2. Síntesis de 3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C22).

- 15 Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes similares. A una solución de **C21** (540 g, 1,76 mol) en 2-propanol (20 l) se le añadió tert-butóxido de potasio (1,98 kg, 17,6 mol) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (15 l) y agua (20 l). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una

solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 l), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con tert-butil metil éter (2 l) a 25 °C durante 3 horas para producir el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento combinado de los dos lotes: 540 g, 2,00 mmol, 57 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,78-6,59 (br m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96-3,74 (sa, 2H), 3,24 (d, J= 2,6 Hz, 2H), 3,11 (br d, J= 12, 12 Hz, 2H), 1,89 (br d, J= 13 Hz, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9 H).

Etapa 3. Síntesis de 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C23).

Esta reacción se llevó a cabo en 12 lotes, como sigue. Se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (10 M en dimetilsulfuro, 75 ml, 750 mmol) gota a gota a una solución de **C22** (50 g, 180 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 l). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (70 °C) durante 6 horas y subsecuentemente se dejó en agitación a 25 °C durante 10 horas. Luego se inactivó con metanol (500 ml), se agitó durante 30 minutos a 25 °C y se concentró bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se disolvió en metanol (1 l), se trató con N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (65 g, 740 mmol) y se calentó a reflujo (70 °C) durante 16 horas. Las 12 mezclas de reacción se combinaron y concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo claro; éste se disolvió en diclorometano (4 l), se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio (4 x 2 l), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo (500 ml) a 25 °C durante 30 minutos para proporcionar el producto (304 g) como un sólido blanco. El filtrado de la trituración se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo (200 ml) a 25 °C durante 36 horas, proporcionando producto adicional (135 g) en forma de un sólido blanco. Rendimiento combinado: 439 g, 1,71 mol, 77 %. LCMS *m/z* 257,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,85-3,59 (m, 4H), 3,14 (br dd, J= 11, 11 Hz, 2H), 2,84 (dd, J= 4,9, 4,6 Hz, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,02-1,84 (br m, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 4. Síntesis de 4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C24).

Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (998 mg, 3,51 mmol) a una mezcla de **C23** (300 mg, 1,17 mmol) y tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído (160 mg, 1,40 mmol) en etanol (10 ml) a 27 °C y la mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 15 horas. Luego se enfrió hasta 0 °C, se trató con borohidruro de sodio (88,6 mg, 2,34 mmol) y se dejó en agitación a 25 °C durante 4 horas. Se añadió lentamente agua (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Después de la combinación con una mezcla derivada de una reacción a menor escala realizada en **C23** (50 mg, 0,20 mmol), esta se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío; la purificación mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto como un aceite incoloro. También se recuperó el material de partida **C23** (200 mg), como una goma de color amarillo. Rendimiento: 106 mg, 0,299 mmol, 22 % (51 % basado en el material de partida recuperado). LCMS *m/z* 355,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,96-3,88 (m, 1 H), 3,88-3,80 (m, 1 H), 3,79-3,58 (m, 4 H), 3,42-3,33 (m, 1 H), 3,19-3,04 (m, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 3H), 1,98-1,73 (m, 5H), 1,64 -1,53 (m, 2H), 1,44 (s, 9 H), 1,44-1,34 (m, 2H).

Etapa 5. Síntesis de 4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo, DIAST 1 (C25) y 4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo, DIAST 2 (C26)

Una solución de **C24** (106 mg, 0,299 mmol) en diclorometano (2 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 50 minutos, después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar 4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, sal del ácido bis-trifluoroacético en forma de aceite de color amarillo (100 mg). Este material se recogió en acetonitrilo (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (151 mg, 1,49 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante unos pocos minutos, después de lo cual se añadió gota a gota **C2** (solución de reacción en acetonitrilo, que contenía 0,49 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante unos pocos minutos y luego se dejó en agitación a 25 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con **C2** adicional (solución de reacción en acetonitrilo, que contenía 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó de nuevo durante unos minutos a 0 °C, antes de dejarla agitar a 25 °C durante otras 15 horas. A continuación, se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para proporcionar una mezcla de productos diastereoisoméricos (100 mg). Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 µm; Fase móvil: etanol/dióxido de carbono 1:3). El primer compuesto que eluyó fue **C25**, obtenido como una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 50 mg, 94 µmol, 31 %. LCMS *m/z* 531,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,28-7,23 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,89 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,53-5,44 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, doblete de campo descendente está ensanchado, J_{AB}= 11,7 Hz, Δ_{VAB}= 28 Hz, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,45 -3,36 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H).

El segundo diastereoisómero que eluyó fue **C26**, también obtenido como una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 50 mg, 94 µmol, 31 %. LCMS *m/z* 531,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,28-7,22 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 6,89 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,54-5,43 (m,

1H), 4,51 (cuarteto AB, J_{AB} = 12 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 26 Hz, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H).

5 **Etapa 6. Síntesis de 4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C25, DIAST-1] (4).**

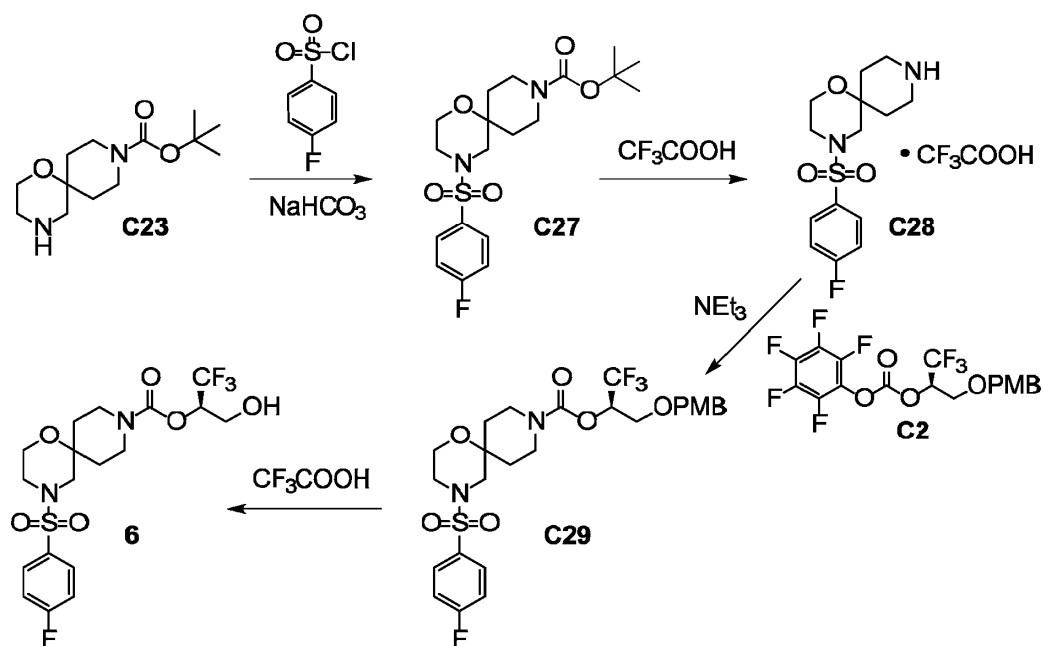
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a una solución a 0 °C de C25 (50 mg, 94 μ mol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; La cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1) proporcionó el producto como una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 34,5 mg, 84,0 μ mol, 89 %. LCMS m/z 411,2 $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31-5,18 (br m, 1H), 4,04-3,76 (m, 6H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,32-3,15 (m, 2H), 3,11 (br dd, J = 10, 10 Hz, 1H), 2,68-2,46 (br m, 1H), 2,47-2,28 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,20-1,93 (m, 5 H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,51-1,35 (m, 2H).

15 **Etapa 7. Síntesis de 4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C26, DIAST-2] (5)**

El compuesto **C26** se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de **4** a partir de **C25**. El producto se aisló como una goma de color amarillo. Rendimiento: 34,0 mg, 82,8 μ mol, 88 %. LCMS m/z 411,1 $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,19 (br m, 1H), 4,05-3,77 (m, 6H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,32-3,17 (m, 2H), 3,12 (br dd, J = 10, 10 Hz, 1H), 2,61-2,20 (m, 4H), 2,20-1,94 (m, 5H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,51-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 6

4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (6)



25 **Etapa 1. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C27).**

Se añadió en porciones cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (4,18 g, 21,5 mmol) a una mezcla de **C23** (5,0 g, 20 mmol), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (55 ml) y diclorometano (195 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en sílica gel (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto como una espuma blanca. Rendimiento: 8,4 g, 20 mmol, cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,73 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,8-3,66 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 5,0, 5,0 Hz, 2H), 3,19-3,08 (m, 2H), 3,08-2,89 (m, 2H), 2,89-2,67 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, sal de ácido trifluoroacético (C28).

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de **C27** (3,16 g, 7,62 mmol) y diclorometano (38 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró al vacío para producir el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 315,4 $[M+H]^+$. 1H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81-7,75 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,81 (br dd, $J = 5,1, 4,7$ Hz, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,33-3,21 (m, 2H), 3,04 (br dd, $J = 4,9, 4,7$ Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,24 (br d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 1,82 (ddd, $J = 14,8, 13,3, 4,5$ Hz, 2H).

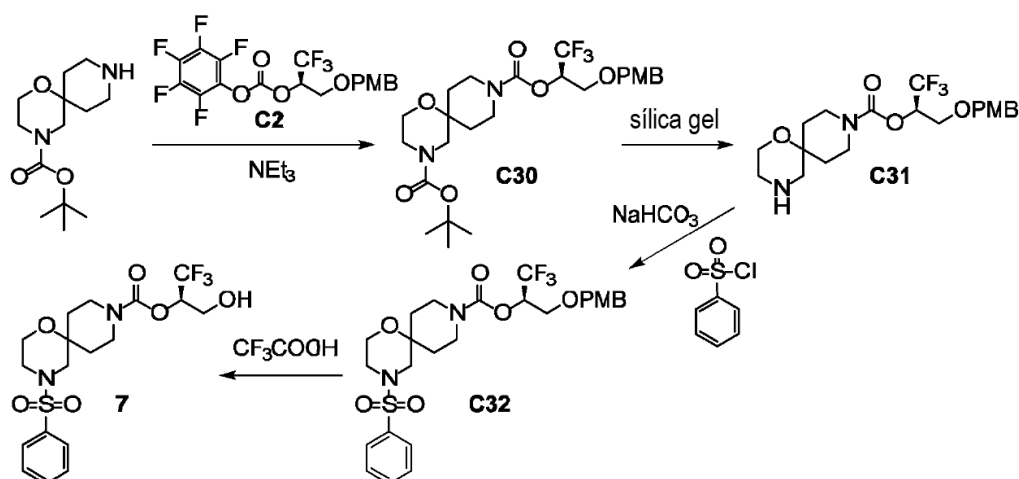
Etapa 3. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C29).

Se añadió trietilamina (5,3 ml, 38 mmol) a una solución a 0 °C de **C28** (de la etapa anterior, $\leq 7,62$ mmol) en acetonitrilo (40 ml). Se dejó en agitación la mezcla de reacción a 0 °C durante unos pocos minutos, después de lo cual se añadió gota a gota **C2** (solución de reacción en acetonitrilo, que contenía 9,9 mmol). La temperatura se mantuvo a 0 °C durante unos pocos minutos y luego se dejó en agitación la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía en sílica gel (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) para producir el producto como una espuma blanca. Rendimiento: 3,9 g, 6,6 mmol, 87 % en 2 etapas. LCMS m/z 635,5 $[(M+HCOOH)-H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,73 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,96-6,85 (m, 2H), 5,54-5,43 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente está ensanchado, $J_{AB} = 11,7$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 28$ Hz, 2H), 3,95-3,64 (m, 9H), 3,26-3,13 (m, 2H), 3,08-2,89 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 2H).

Etapa 4. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (6).

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (25 ml) a una solución a 0 °C de **C29** (3,9 g, 6,6 mmol) en diclorometano (100 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Luego se concentró al vacío; el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como una espuma blanca. Rendimiento: 2,6 g, 5,5 mmol, 83 %. LCMS m/z 471,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,85-7,78 (m, 2H), 7,51 (br dd, $J = 8,9, 8,8$ Hz, 2H), 5,30-5,16 (m, 2H), 3,78-3,60 (m, 6H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,57-1,38 (m, 2H).

La cristalización de **6** (1 g) se llevó a cabo usando acetato de etilo (10 ml) y hexanos (20 ml), proporcionando el producto como un sólido blanco, punto de fusión 132 °C; se determinó que este material era cristalino mediante difracción de rayos X en polvo. Rendimiento por cristalización: 826 mg, 83 %. LCMS m/z 471,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,85-7,78 (m, 2H), 7,51 (br dd, $J = 8,8, 8,7$ Hz, 2H), 5,30-5,16 (m, 2H), 3,78-3,60 (m, 6H), 3,21-3,01 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 7**4-[(fenilsulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (7)**

Etapa 1. Síntesis de 9-((2R)-1,1,1-trifluoro-3-((4-metoxibencil)oxi)propan-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4,9-dicarboxilato de 4-tert-butilo (C30).

Se añadió trietilamina (9,28 g, 91,7 mmol) a una solución a 0 °C de 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de tert-butilo (4,70 g, 18,3 mmol) en acetonitrilo (60 ml); A continuación, se añadió gota a gota **C2** (solución de reacción en acetonitrilo, que contenía 27,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante unos minutos. Luego se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 15 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 100 % de diclorometano en éter de petróleo). El producto (11,2 g) se aisló como un aceite de color amarillo, que por análisis LCMS era impuro; este material se utilizó sin purificación adicional. LCMS m/z 555,1 [M+Na⁺].

Etapa 2. Síntesis de 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-((4-metoxibencil)oxi)propan-2-ilo (C31).

Una mezcla de **C30** (de la etapa anterior, 4,5 g, $\leq 7,4$ mmol) y sílica gel (5,0 g) se agitó a 150 °C durante 3,5 horas, después de lo cual se combinó con una reacción similar realizada en **C30** (4,5 g, $\leq 7,4$ mmol) y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 8 % de metanol en diclorometano). El producto se obtuvo como un aceite de color marrón. Rendimiento: 2,53 g, 5,85 mmol, 40 % en 2 etapas. LCMS m/z 433,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (br d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,88 (br d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,54-5,43 (br m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, $J_{AB}=11,7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=27,5$ Hz, 2H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,81 (s, 3 H), 3,79-3,63 (m, 4 H), 3,30-3,14 (m, 2H), 2,86 (dd, $J=4,8, 4,5$ Hz, 2H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,50-1,29 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-((4-metoxibencil)oxi)propan-2-ilo (C32).

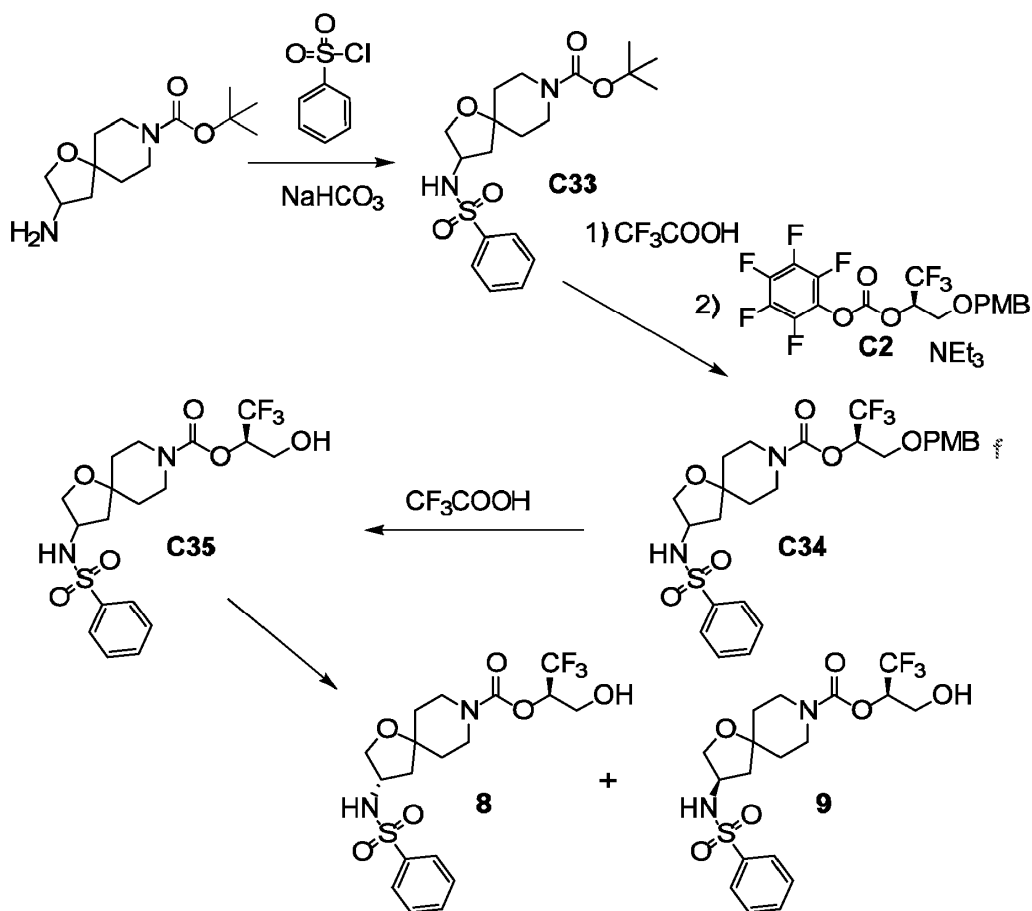
Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (61,3 mg, 0,347 mmol) a una solución a 5 °C de **C31** (100 mg, 0,23 mmol) en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) y diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 16 horas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 116 mg, 0,203 mmol, 88 %. LCMS m/z 594,9 [M+Na⁺].

Etapa 4. Síntesis de 4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (7).

A una solución de **C32** (203 mg, 0,354 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a un pH de ~8 y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC en fase reversa (Columna: Phenomenex Luna C18; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40 % a 60 % B) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 101 mg, 0,224 mmol, 63 %. LCMS m/z 452,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,72 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 5,32-5,20 (br m, 1H), 4,05-3,95 (br m, 1H), 3,95-3,8 (m, 3H), 3,79 (dd, $J=5,1, 4,8$ Hz, 2H), 3,32-3,13 (m, 2H), 3,10-2,92 (br m, 2H), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,34-2,22 (br m, 1H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,6-1,44 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Ejemplo 8 y 9

(3S)-3-((fenilsulfonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (8) y (3R)-3-((fenilsulfonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (9)



Etapa 1. Síntesis de 3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C33).

Se convirtió 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C32** a partir de el Ejemplo 7. El producto se aisló como una goma incolora. Rendimiento: 200 mg, 0,504 mmol, 65 %. LCMS m/z 296,8 [(M-BOC)+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7,85 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 4,82 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4,00 -3,90 (m, 1 H), 3,82 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 1 H), 3,60-3,48 (m, 3 H), 3,31-3,19 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 13,3, 7,6 Hz, 1H), 1,63-1,48 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxil]propan-2-ilo (C34).

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de **C33** (200 mg, 0,504 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La eliminación de disolventes al vacío proporcionó N-(1-oxa-8-azaespiro[4.5] dec-3-il)benzenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético, como una goma incolora, LCMS m/z 297,0 [M+H]⁺. Este material se disolvió en acetonitrilo (5 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con trietilamina (153 mg, 1,51 mmol). Después de que esta solución se hubo agitado a 0 °C durante unos pocos minutos, se añadió gota a gota **C2** (solución de reacción en acetonitrilo que contenía 0,755 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 18 horas, después de lo cual se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 1 % a 34 % de acetato de etilo en petróleo) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 180 mg, 0,314 mmol, 62 %. LCMS m/z 595,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (br d, J = 7 Hz, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,23 (br d, J = 8 Hz, 2H), 6,88 (br d, J = 8 Hz, 2H), 5,52-5,40 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,50 (cuarteto AB, J_{AB} = 11,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 28 Hz, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,72-1,38 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Etapa 3. Síntesis de 3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-ilo (C35).

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución a 0 °C de **C34** (180 mg, 0,314 mmol) en diclorometano (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que el pH estuvo por encima de 7. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La

La conversión de **C36** en **C37** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C34** a partir de **C33** en los Ejemplos 8 y 9. El producto se aisló como una goma incolora. Rendimiento: 120 mg, 0,243 mmol, 64 %.

¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) del intermedio 5-ciclopropil-2-(piperidin-4-iloxi)piridina, sal de ácido trifluoroacético, picos característicos: δ 8,07-8,03 (m, 1H), 7,79 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,17-1,09 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H).

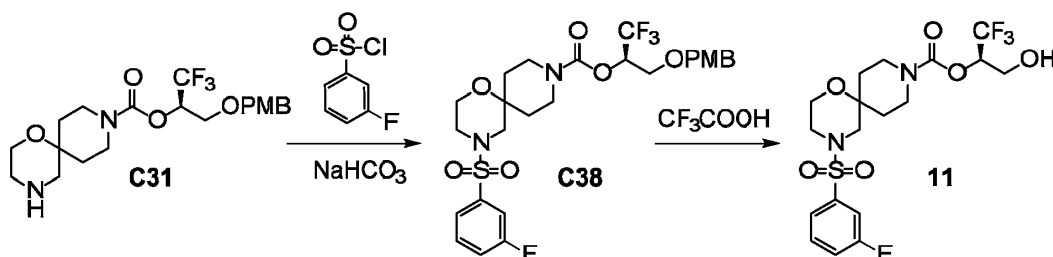
Compuesto **C37**: LCMS *m/z* 517,0 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97-7,92 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,55-5,44 (m, 1H), 5,24-5,15 (m, 1H), 4,52 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 11,5 Hz, Δ*v*_{AB} = 26,5 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,8-3,66 (m, 4H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 3H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,66-0,59 (m, 2H).

10 **Etapa 3. Síntesis de 4-[(5-ciclopropilopiridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (10).**

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de **C37** (120 mg, 0,243 mmol) en diclorometano (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml); las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo 1:1) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 70 mg, 0,19 mmol, 78 %. LCMS *m/z* 375,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 5,32-5,19 (m, 2H), 4,01 (br d, la mitad del cuarteto AB, *J* = 12 Hz, 1H), 3,88 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 12, 7 Hz, 1H), 3,87-3,70 (m, 2H), 3,57-3,40 (m, 2H), 2,52-2,40 (br s, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 3H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,66-0,59 (m, 2H).

Ejemplo 11

4-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (11)



25 **Etapa 1. Síntesis de 4-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C38).**

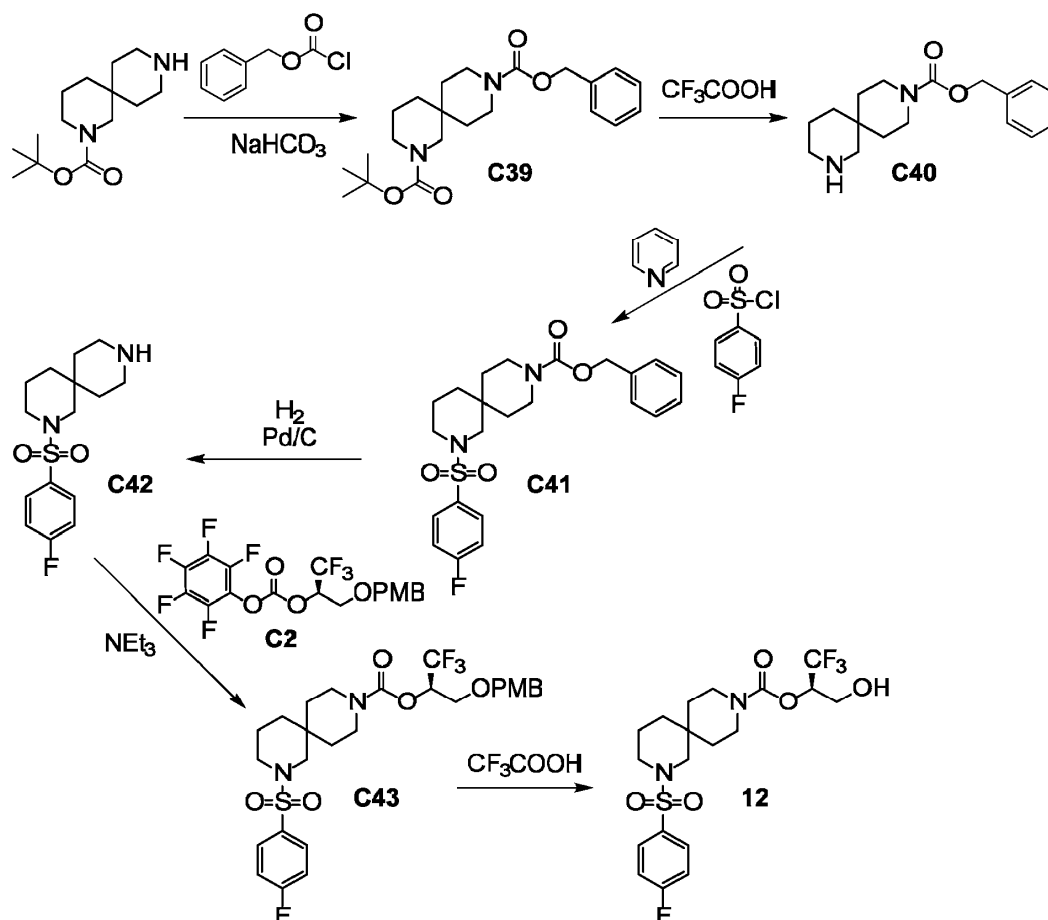
La conversión de **C31** en el producto se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C32** a partir de **C31** en el Ejemplo 7, proporcionando **C38** como una goma incolora. Rendimiento: 130 mg, 0,220 mmol, 79 %. LCMS *m/z* 612,9 [M+Na⁺].

30 **Etapa 2. Síntesis de 4-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (11).**

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 30 mmol) a una solución de **C38** (190 mg, 0,322 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 minutos, después de lo cual se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a un pH de ~8. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC en fase reversa (Columna: Phenomenex Luna C18; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 43 % a 63 % B) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 93,4 mg, 0,198 mmol, 61 %. LCMS *m/z* 470,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,52 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1 H), 7,39-7,32 (m, 1 H), 5,31-5,20 (m, 1 H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 3H), 3,80 (dd, *J* = 5,0, 4,9 Hz, 2H), 3,32-3,14 (m, 2H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,6-1,45 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Ejemplo 12

2-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (12)



Etapa 1. Síntesis de 2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2,9-dicarboxilato de 9-bencil 2-tert-butilo (C39).

Se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y cloroformiato de bencilo (161 mg, 0,944 mmol) a una solución a 0 °C de 2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,786 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 30 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como un aceite. Rendimiento: 235 mg, 0,605 mmol, 77 %. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,29 (m, 5 H), 5,13 (s, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,48-3,19 (m, 6 H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,50-1,28 (m, 6H), 1,45 (m, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato bencilo (C40).

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución de **C39** (235 mg, 0,605 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de eliminar los disolventes al vacío, el residuo se recogió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el producto como una goma. Rendimiento: 116 mg, 0,402 mmol, 66 %. LCMS m/z 289,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 2-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo (C41).

Se añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (117 mg, 0,601 mmol) a una solución de **C40** (116 mg, 0,402 mmol) en piridina (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 30 °C, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo se sometió a partición entre diclorometano (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como una goma. Rendimiento: 140 mg, 0,314 mmol, 78 %. LCMS m/z 446,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,73 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,22 (dd, $J=8,8, 8,4$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,22-3,04 (m, 1H), 3,04-2,80 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,65-1,5 (m, 2H, supuesto; oscurecido por el pico de agua), 1,44 (ddd, $J=14, 9, 4$ Hz, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H).

Etapa 4. Síntesis de 2-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,9-diazaespiro[5.5]undecano (C42).

A una solución de **C41** (60,0 mg, 0,134 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (14,3 mg, 13,4 μ mol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 18 horas a 50 °C. Después de filtrar la mezcla de reacción, la torta del filtro se lavó con metanol (20 ml); los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar el producto como una goma incolora. Rendimiento: 42,0 mg, 0,134 mmol, 100 %. LCMS m/z 312,9 [M+H]⁺. Etapa 5. Síntesis de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-il-2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato (**C43**).

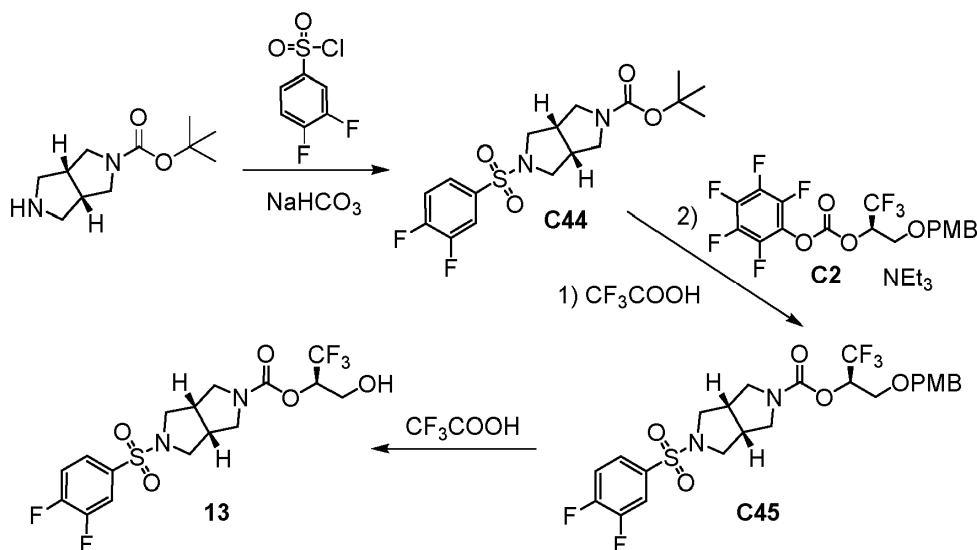
La conversión de **C42** en el producto se efectuó usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C30** en el Ejemplo 7. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (Eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) para producir el producto en forma de goma. Rendimiento: 55 mg, 93 μ mol, 35 %. LCMS m/z 611,0 [M+Na⁺].

Etapa 6. Síntesis de 2-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (12).

La conversión de **C43** en el producto se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **11** a partir de **C38** en el Ejemplo 11, excepto que la reacción se llevó a cabo a 0 °C. La purificación se efectuó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: diclorometano/metanol 9: 1) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 13 mg, 28 μ mol, 30 %. LCMS m/z 491,1 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (br dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 8,5, 8,3 Hz, 2H), 5,32-5,20 (m, 1 H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,50-3,31 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 1H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 1 H), 1,80-1,54 (m, 5 H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 13 (solo por referencia)

(3aR,6aS)-5-[(3,4-difluorofenil)sulfonyl]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (13)



Etapa 1. Síntesis de (3aR,6aS)-5-[(3,4-difluorofenil)sulfonyl]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (C44).

(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo se convirtió en **C44** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis de **C32** a partir de **C31** en el Ejemplo 7. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 100 mg, 0,257 mmol, 68 %. LCMS m/z 410,9 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (ddd, J = 9, 7, 2 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,36 (ddd, J = 9, 9, 7 Hz, 1H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,20-2,98 (m, 4 H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,44 (s, 9 H). Etapa 2. Síntesis de (3aR, 6aS)-5-[(3,4-difluorofenil)sulfonyl]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2 (1H)-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (**C45**).

La conversión de **C44** en **C45** se efectuó usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C34** a partir de **C33** en los Ejemplos 8 y 9. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) del intermedio (3aR, 6aS)-2-[(3,4-difluorofenil)sulfonyl]octahidropirrol[3,4-c]pirrol, sal del ácido trifluoroacético, δ 7,80 (ddd, J = 9,7, 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,58 (ddd, J = 10,0, 8,7, 7,5 Hz, 1 H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 4 H). En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1) para producir **C45** como una goma incolora. Por análisis de ¹H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 100 mg, 0,18 mmol, 69 %. LCMS m/z 587,0 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,64 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H),

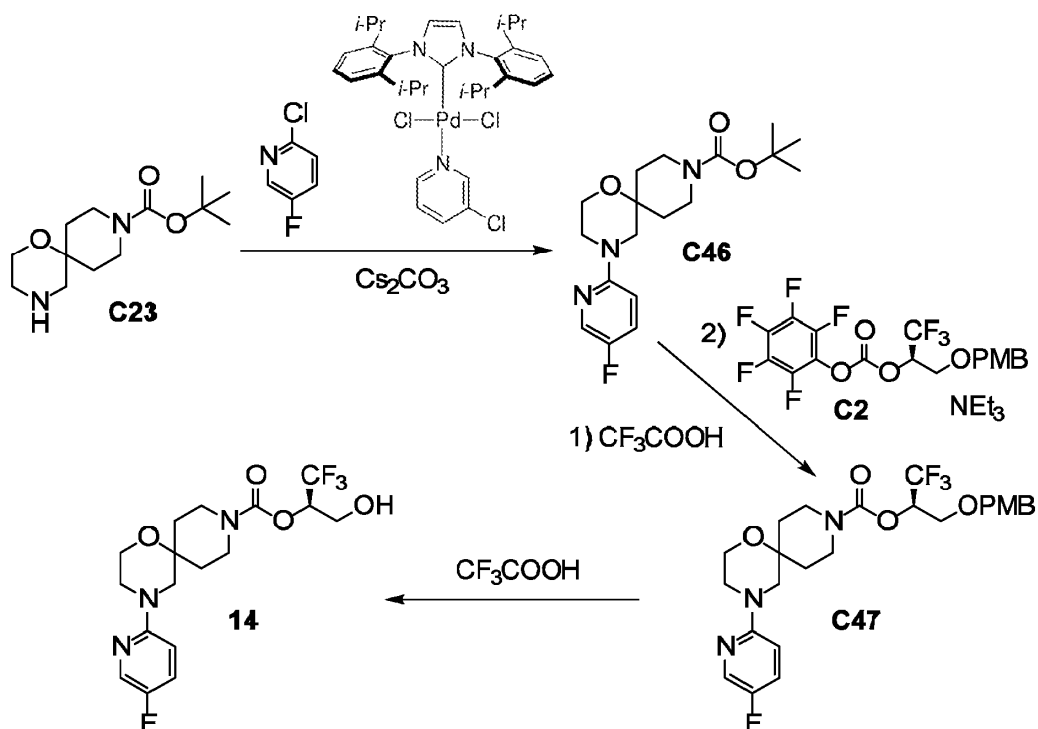
supuesto; parcialmente oscurecido por disolvente pico), 6,94-6,85 (m, 2H), 5,47-5,37 (m, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), [3,83 (s) y 3,81 (s), total 3H], 3,77-3,55 (m, 4H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,29-3,05 (m, 4H), 2,95-2,84 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de (3aR,6aS)-5-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (13).

5 La conversión de **C45** en **13** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C35** a partir de **C34** en los Ejemplos 8 y 9. El producto se aisló como un aceite incoloro. Rendimiento: 40 mg, 90 μ mol, 50 %. LCMS m/z 445,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 br dd, $J=9,0, 7,3$ Hz, 1 H), 7,64-7,58 (m, 1 H), 7,42-7,31 (m, 1 H), 5,29-5,18 (m, 1 H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,74-3,58 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,42-3,07 (m, 5H), 2,99-2,84 (m,2H).

10 **Ejemplo 14**

4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (14)



15 **Etapa 1. Síntesis de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C46).**

Una mezcla de **C23** (100 mg, 0,39 mmol), 2-cloro-5-fluoropiridina (103 mg, 0,783 mmol), dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden] (3-cloropiridin)paladio (II) (26,6 mg, 39,1 μ mol) y carbonato de cesio (381 mg, 1,17 mmol) en tolueno (10 ml) a 120 °C durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío; La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto como una goma de color marrón. Rendimiento: 135 mg, 0,384 mmol, 98 %. LCMS m/z 352,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H), 7,26 (ddd, $J=9,2, 7,7, 3,1$ Hz, 1 H), 6,57 (dd, $J=9,3, 3,3$ Hz, 1 H), 3,83 (dd, $J=6,0, 4,1$ Hz, 2H), 3,8-3,65 (m, 2H), 3,42 (dd, $J=5,4, 4,8$ Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,19 (br dd, $J=12, 12$ Hz, 2H), 1,91 (brd, $J=13$ Hz, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,46 (s, 9 H).

25 **Etapa 2. Síntesis de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C47)**

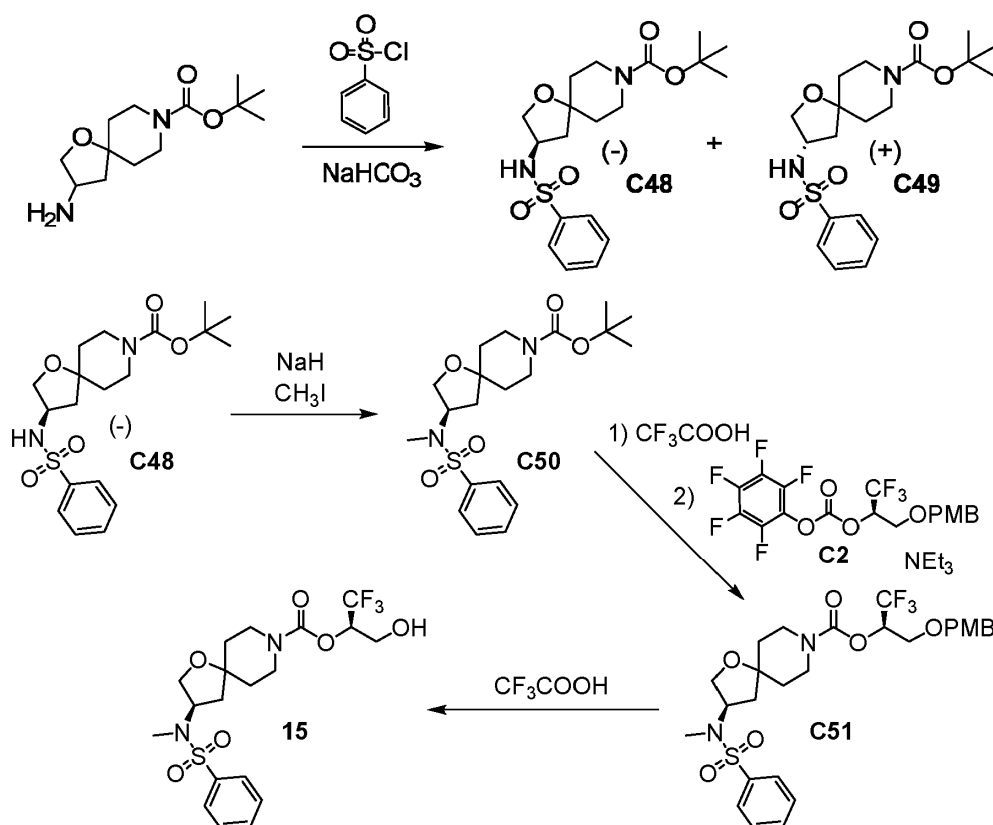
La conversión de **C46** en **C47** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C34** a partir de **C33** en los Ejemplos 8 y 9. LCMS del intermedio 4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, sal bis(ácido trifluoroacético), m/z 252,1 $[M+H]^+$. En este caso, la purificación se llevó a cabo usando cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) para producir **C47** como una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 70 mg, 0,13 mmol, 68 %. LCMS m/z 528,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (14).

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución a 0 °C de **C47** (70 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:3). La purificación adicional usando HPLC en fase reversa (columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,225 % en acetonitrilo; Gradiente: 38 % a 58 % B) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 33,4 mg, 82,0 µmol, 63 %. LCMS m/z 408,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,59 (dd, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 5,32-5,20 (m, 1H), 4,06-3,77 (m, 6H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,39-3,19 (m, 4H), 2,68-2,38 (brs, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 2H).

10 Ejemplo 15

(3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (15) de **(2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (15)**



15 Etapa 1. Síntesis de (3R)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C48) y (3S)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C49).

La reacción de 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo con cloruro de bencenosulfonilo se llevó a cabo como se describe para la síntesis de **C32** a partir de **C31** en el Ejemplo 7. El producto racémico se purificó usando cromatografía en sílica gel (Gradiente: 20 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) para producir un sólido blanco (2,88 g), que luego se separó en los enantiómeros que lo componen mediante cromatografía de fluido supercrítico [Columna: Phenomenex Lux Celulosa-3, 5 µm; Eluyente: 7,5 % (metanol/acetonitrilo 1:1) en dióxido de carbono]. El primer producto de elución, obtenido como un sólido blanco pegajoso que presentaba una rotación negativa (-), se denominó **C48**. Rendimiento: 1,35 g, 3,40 mmol, 45 %. LCMS m/z 395,5 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90-7,86 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 4,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,00-3,91 (m, 1 H), 3,81 (dd, J = 9,7, 5,7 Hz, 1 H), 3,59-3,48 (m, 3 H), 3,30-3,19 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 13,4, 7,7 Hz, 1 H), 1,67-1,49 (m, 4 H), 1,48-1,38 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H).

El segundo producto de elución, obtenido como un sólido blanco pegajoso que exhibía una rotación positiva (+), se denominó **C49**. Rendimiento: 1,15 g, 2,90 mmol, 38 %. LCMS m/z 395,5 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90-7,86 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1 H), 7,57-7,52 (m, 2H), 4,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,00-3,91 (m, 1 H), 3,81 (dd, J = 9,7, 5,7 Hz, 1 H), 3,59-3,48 (m, 3 H), 3,30-3,19 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 13,4, 7,7 Hz, 1 H), 1,67-1,49 (m, 4 H), 1,47-1,38 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H).

Las configuraciones absolutas que se muestran se establecieron de la siguiente manera: una parte de este lote de **C48** se recrystalizó a partir de diclorometano/tert-butil metil éter, y su configuración absoluta se determinó mediante la determinación de la estructura de rayos X monocristalino: Determinación estructural de rayos X monocristalino de **C48**

5 La recolección de datos se realizó en un difractorómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recopilación de datos consistió en barridos omega y phi.

La estructura se resolvió por procedimientos directos utilizando el paquete de software SHELX en el grupo espacial $P2_12_1$. Subsecuentemente, la estructura se refinó mediante el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Todos los átomos que no eran de hidrógeno se encontraron y refinaron utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópicos.

10 El átomo de hidrógeno ubicado en el nitrógeno se encontró a partir del mapa de diferencias de Fourier y se refinó con distancias restringidas. Los átomos de hidrógeno restantes se situaron en posiciones calculadas y se les permitió transportarse sobre sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

15 El análisis de la estructura absoluta mediante procedimientos de probabilidad (Hooft, 2008) se realizó utilizando PLATON(Spek, 2010). Los resultados indican que la estructura absoluta se había asignado correctamente. El procedimiento calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es 100,0. El parámetro Hooft se informa como 0,015 con un esd de 0,09.

El índice R final fue del 4,2 %. Una diferencia final de Fourier no reveló ninguna densidad de electrones perdida o fuera de lugar.

20 La información pertinente sobre el cristal, la recopilación de datos y el refinamiento se resume en la Tabla 1. Las coordenadas atómicas, las longitudes de enlace, los ángulos de enlace y los parámetros de desplazamiento se listan en las Tablas 2 - 5.

Software y referencias

- SHELXTL**, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.
- 25 **PLATON**, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.
- MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.
- OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341.
- 30 R. W. W. Hooft, L. H. Straver, and A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103.
- H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Tabla 1. Refinamiento de estructura y datos de cristal para **C48**.

Formula empírica	$C_{19}H_{28}N_2O_5S$	
Peso de la fórmula	396,50	
Temperatura	276(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Orthorhombic	
Grupo espacial	$P2_12_1$,	
Dimensiones de la célula unitaria	a= 9,79150(10) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b= 11,11580(10) Å	$\beta = 90^\circ$
	c= 18,6694(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	2031,98(4) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,296 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1,686 mm ⁻¹	
F(000)	848	

(continuación)

Tamaño de cristal	0,260 x 0,180 x 0,140 mm ³
Intervalo theta para la recopilación de datos	4,630 a 68,568°
Intervalos de índice	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -20 ≤ l ≤ 22
Reflexiones recolectadas	9404
Reflexiones independientes	3633 [R(int)= 0,0247]
Complejidad a theta = 70.31 °	99,3 %
Corrección de absorción	Ninguno
Procedimiento de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos/restricciones/parámetros	3633/ 1/251
Bondad de ajuste en F ²	1,067
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R ¹ = 0,0418, wR ² = 0,1074
Índices R (todos los datos)	R ¹ = 0,0441, wR ² = 0,1098
Parámetro de estructura absoluta	0,017(9)
Coefficiente de extinción	n/a
Mayor diferencia pico y agujero	0,428 y -0,457 e.Å ⁻³

Tabla 2. Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å² x 10³) para **C48**.
U (eq) se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	-3733(1)	10920(1)	849(1)	53(1)
N(1)	-3045(3)	9602(2)	839(2)	59(1)
N(2)	3033(2)	7292(2)	1366(2)	52(1)
O(1)	-5113(3)	10761(2)	1075(1)	74(1)
O(2)	-2848(3)	11724(2)	1218(1)	68(1)
O(3)	29(3)	8787(2)	1780(1)	68(1)
O(4)	5295(2)	7383(2)	1100(1)	53(1)
O(5)	4386(2)	5806(2)	1709(1)	55(1)
C(1)	-4868(3)	11071(3)	-483(2)	63(1)
C(2)	-4920(4)	11465(4)	-1195(2)	76(1)
C(3)	-3910(5)	12188(4)	-1452(2)	77(1)
C(4)	-2853(5)	12532(4)	-1029(2)	80(1)
C(5)	-2775(3)	12136(3)	-315(2)	64(1)
C(6)	-3796(3)	11406(2)	-54(2)	49(1)
C(7)	-1575(3)	9468(3)	927(2)	49(1)
C(8)	-1069(4)	9583(4)	1697(2)	77(1)
C(9)	248(3)	8100(3)	1135(2)	48(1)
C(10)	-1087(3)	8216(3)	724(2)	51(1)
C(11)	601(3)	6821(3)	1356(2)	62(1)
C(12)	1914(4)	6735(3)	1772(2)	67(1)
C(13)	2776(3)	8526(3)	1137(2)	55(1)
C(14)	1463(3)	8609(3)	722(2)	49(1)
C(15)	4329(3)	6873(2)	1372(2)	46(1)
C(16)	5650(3)	5100(3)	1749(2)	50(1)

	(continuación)			
	x	y	z	U(eq)
C(17)	6713(4)	5783(4)	2169(2)	69(1)
C(18)	6126(5)	4758(4)	1005(2)	82(1)
C(19)	5191(4)	3991(3)	2158(2)	62(1)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **C48**.

S(1)-O(2)	1,423(3)
S(1)-O(1)	1,426(2)
S(1)-N(1)	1,613(2)
S(1)-C(6)	1,772(3)
N(1)-C(7)	1,456(4)
N(2)-C(15)	1,353(4)
N(2)-C(13)	1,459(4)
N(2)-C(12)	1,468(4)
O(3)-C(8)	1,400(4)
O(3)-C(9)	1,441(4)
O(4)-C(15)	1,214(4)
O(5)-C(15)	1,344(3)
O(5)-C(16)	1,467(3)
C(1)-C(6)	1,372(5)
C(1)-C(2)	1,400(5)
C(2)-C(3)	1,362(6)
C(3)-C(4)	1,358(6)
C(4)-C(5)	1,405(5)
C(5)-C(6)	1,376(4)
C(7)-C(10)	1,520(4)
C(7)-C(8)	1,525(5)
C(9)-C(11)	1,520(4)
C(9)-C(10)	1,521(4)
C(9)-C(14)	1,526(4)
C(11)-C(12)	1,506(5)
C(13)-C(14)	1,503(4)
C(16)-C(17)	1,508(5)
C(16)-C(18)	1,514(5)
C(16)-C(19)	1,518(4)
O(2)-S(1)-O(1)	120,73(17)
O(2)-S(1)-N(1)	108,79(15)
O(1)-S(1)-N(1)	106,64(15)
O(2)-S(1)-C(6)	106,86(14)
O(1)-S(1)-C(6)	106,70(15)
N(1)-S(1)-C(6)	106,29(15)
C(7)-N(1)-S(1)	120,3(2)

(continuación)

C(15)-N(2)-C(13)	119,2(2)
C(15)-N(2)-C(12)	123,4(2)
C(13)-N(2)-C(12)	114,8(3)
C(8)-O(3)-C(9)	110,9(2)
C(15)-O(5)-C(16)	122,1(2)
C(6)-C(1)-C(2)	119,8(3)
C(3)-C(2)-C(1)	119,6(4)
C(4)-C(3)-C(2)	120,9(4)
C(3)-C(4)-C(5)	120,4(4)
C(6)-C(5)-C(4)	118,7(3)
C(1)-C(6)-C(5)	120,6(3)
C(1)-C(6)-S(1)	119,9(2)
C(5)-C(6)-S(1)	119,4(3)
N(1)-C(7)-C(10)	112,1(3)
N(1)-C(7)-C(8)	114,8(3)
C(10)-C(7)-C(8)	102,1(3)
O(3)-C(8)-C(7)	107,5(3)
O(3)-C(9)-C(11)	107,7(3)
O(3)-C(9)-C(10)	104,4(2)
C(11)-C(9)-C(10)	114,3(3)
O(3)-C(9)-C(14)	109,9(3)
C(11)-C(9)-C(14)	107,9(2)
C(10)-C(9)-C(14)	112,6(2)
C(7)-C(10)-C(9)	102,8(2)
C(12)-C(11)-C(9)	113,1(3)
N(2)-C(12)-C(11)	110,1(3)
N(2)-C(13)-C(14)	110,9(3)
C(13)-C(14)-C(9)	112,6(2)
O(4)-C(15)-O(5)	125,2(3)
O(4)-C(15)-N(2)	124,5(3)
O(5)-C(15)-N(2)	110,3(2)
O(5)-C(16)-C(17)	109,8(3)
O(5)-C(16)-C(18)	110,3(3)
C(17)-C(16)-C(18)	113,0(3)
O(5)-C(16)-C(19)	102,1(2)
C(17)-C(16)-C(19)	110,6(3)
C(18)-C(16)-C(19)	110,4(3)

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes.

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **C48**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

5

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	48(1)	42(1)	69(1)	2(1)	10(1)	8(1)

(continuación)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
N(1)	44(1)	42(1)	91(2)	9(1)	4(1)	3(1)
N(2)	41(1)	49(1)	67(2)	17(1)	2(1)	2(1)
O(1)	57(1)	69(1)	95(2)	19(1)	28(1)	18(1)
O(2)	80(2)	52(1)	70(1)	-7(1)	-6(1)	9(1)
O(3)	66(2)	88(2)	49(1)	-8(1)	-5(1)	24(1)
O(4)	43(1)	49(1)	68(1)	7(1)	4(1)	0(1)
O(5)	46(1)	46(1)	73(1)	16(1)	1(1)	4(1)
C(1)	45(2)	51(2)	92(2)	0(2)	-4(2)	-4(1)
C(2)	66(2)	78(2)	84(2)	-6(2)	-20(2)	2(2)
C(3)	85(3)	77(2)	69(2)	6(2)	-1(2)	2(2)
C(4)	77(2)	83(3)	81(2)	12(2)	15(2)	-22(2)
C(5)	53(2)	65(2)	75(2)	1(2)	2(2)	-18(2)
C(6)	40(1)	36(1)	70(2)	-2(1)	5(1)	4(1)
C(7)	42(1)	44(1)	60(2)	2(1)	4(1)	4(1)
C(8)	78(2)	83(2)	70(2)	-22(2)	-9(2)	27(2)
C(9)	47(2)	49(2)	48(2)	-1(1)	3(1)	6(1)
C(10)	46(1)	49(1)	57(2)	-5(1)	1(1)	7(1)
C(11)	44(2)	54(2)	91(2)	21(2)	9(2)	1(1)
C(12)	50(2)	69(2)	83(2)	35(2)	10(2)	9(2)
C(13)	48(2)	48(2)	68(2)	10(1)	-2(1)	0(1)
C(14)	51(2)	45(1)	51(2)	5(1)	1(1)	5(1)
C(15)	44(1)	43(1)	50(1)	2(1)	-1(1)	2(1)
C(16)	51(2)	51(2)	48(2)	5(1)	1(1)	13(1)
C(17)	56(2)	80(2)	70(2)	17(2)	-7(2)	-6(2)
C(18)	120(4)	71(2)	56(2)	4(2)	14(2)	37(2)
C(19)	71(2)	51(2)	64(2)	12(1)	-4(2)	10(2)

Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **C48**.

	x	y	z	U(eq)
H(1X)	-3660(30)	8980(20)	932(17)	57(9)
H(1)	-5558	10584	-302	75
H(2)	-5639	11234	-1490	91
H(3)	-3946	12450	-1925	92
H(4)	-2177	13033	-1212	96
H(5)	-2047	12362	-25	77
H(7)	-1107	10063	628	59
H(8A)	-776	10401	1791	92
H(8B)	-1794	9380	2029	92
H(10A)	-938	8151	212	61
H(10B)	-1738	7606	872	61
H(11A)	-137	6501	1645	75
H(11B)	674	6326	929	75

	(continuación)			
	x	y	z	U(eq)
H(12A)	1811	7141	2229	81
H(12B)	2127	5898	1865	81
H(13A)	3526	8801	840	66
H(13B)	2726	9045	1554	66
H(14A)	1562	8173	275	59
H(14B)	1285	9446	607	59
H(17A)	7038	6448	1888	103
H(17B)	7462	5258	2281	103
H(17C)	6316	6080	2605	103
H(18A)	5376	4423	741	124
H(18B)	6844	4173	1040	124
H(18C)	6460	5461	763	124
H(19A)	4803	4229	2609	93
H(19B)	5962	3476	2242	93
H(19C)	4519	3565	1883	93

Etapla 2. Síntesis de (3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C50).

5 A una solución de **C48** (1,5 g, 3,8 mmol) en N,N-dimetilformamida a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 227 mg, 5,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió yodometano (1,61 g, 11,3 mmol) y se continuó agitando durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto. Rendimiento: 1,53 g, 3,73 mmol, 98 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,76 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 4,73-4,64 (m, 1H), 3,78 (dd, J= 10,2, 7,4 Hz, 1 H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,55 (dd, J= 10,2, 4,9 Hz, 1 H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,76 (s, 3 H), 1,87 (dd, J= 13,5, 9,1 Hz, 1H), 1,63-1,54 (m, 3H), 1,44 (dd, J= 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (br ddd, J= 13, 10, 4 Hz, 1 H).

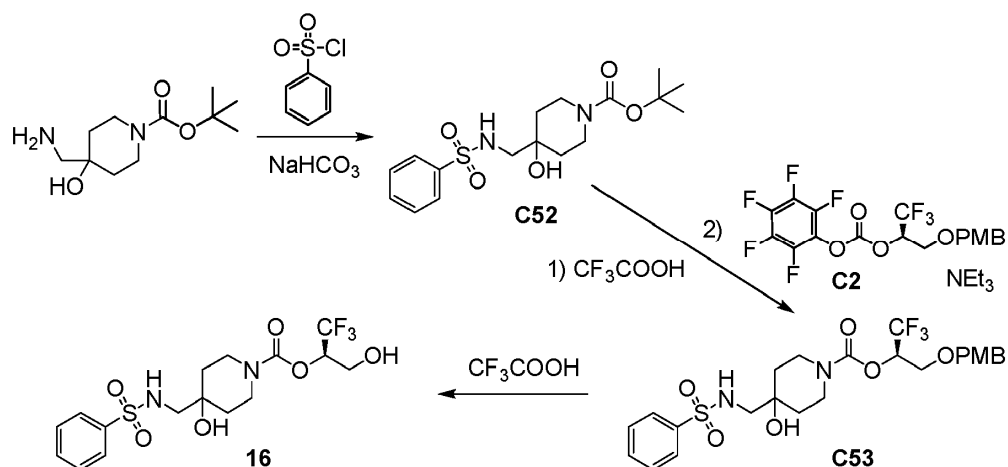
15 **Etapla 3. Síntesis de ((3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C51).**

La conversión de **C50** en **C51** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C34** a partir de **C33** en los Ejemplos 8 y 9. En este caso, la purificación se realizó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 60 % de acetato de etilo en heptano) para producir el producto como aceite incoloro. Rendimiento: 1,7 g, 2,9 mmol, 77 %. LCMS *m/z* 609,4 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,78 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,23 (br d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,87 (br d, J= 8,6 Hz, 2H), 5,52-5,40 (m, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,49 (cuarteto AB, se ensancha el doblete de campo ascendente, J_{AB}= 11,7 Hz, Δν_{AB}= 28,4 Hz, 2H), 3,85-3,62 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,34-3,17 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,85 (dd, J= 13,5, 9,1 Hz, 1 H), 1,71-1,53 (m, 3 H), 1,46 (dd, J= 13,5, 6,9 Hz, 1 H), 1,38 (ddd, J= 13,5, 11,2, 4,4 Hz, 1 H).

25 **Etapla 4. Síntesis de (3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (15).**

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10,8 ml) a una solución a 0 °C de **C51** (1,7 g, 2,9 mmol) en diclorometano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar los disolventes al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1,06 g, 2,27 mmol, 78 %. LCMS *m/z* 467,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,77 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1 H), 7,57-7,51 (m, 2H), 5,28-5,18 (m, 1 H), 4,74-4,65 (m, 1H), 3,98 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 12,5, 3,3 Hz, 1H), 3,89-3,69 (m, 3H), 3,80 (dd, J= 10,3, 7,4 Hz, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,38-3,19 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,4-2,0 (v br s, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,48 (br d, J= 13, 6 Hz, 1 H), 1,45-1,34 (m, 1 H).

Ejemplo 16 (solo por referencia)

4-hidroxi-4-[[fenilsulfonil]amino]metil] piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (16)**Etapa 1. Síntesis de 4-hidroxi-4-[[fenilsulfonil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C52).**

5 El 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo se convirtió en **C52** usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C32** a partir de **C31** en el Ejemplo 7. La purificación mediante cromatografía preparativa en capa fina (Eluyente: diclorometano/metanol 10: 1) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 127 mg, 0,343 mmol, 79 %. LCMS m/z 393,0 $[M+Na^+]$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90-7,84 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 5,10 (br t, $J=6,6$ Hz, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,17 (br dd, $J=12, 11$ Hz, 2H), 2,92 (br d, $J=6$ Hz, 2H), 2,16 (br s, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

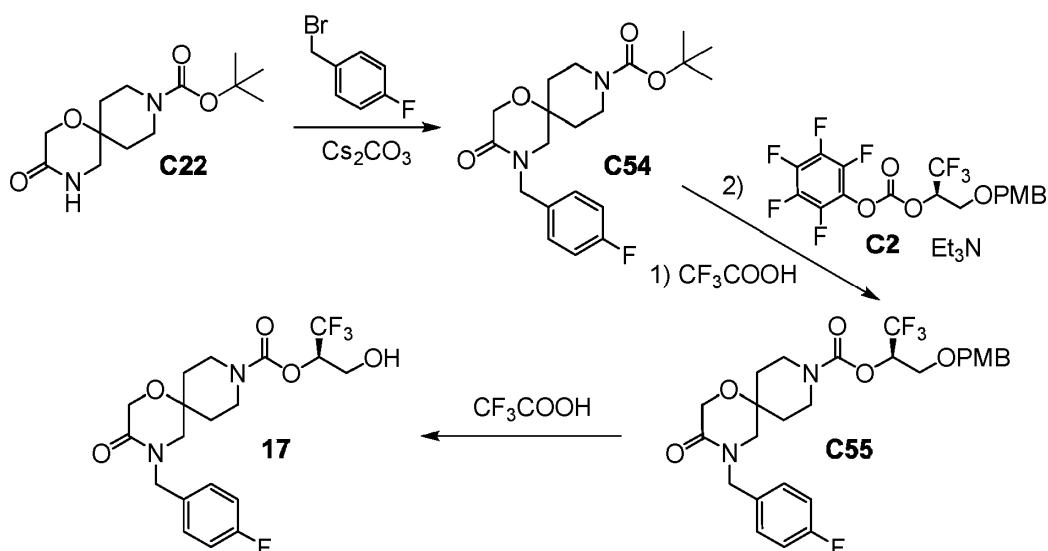
Etapa 2. Síntesis de 4-hidroxi-4-[[fenilsulfonil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C53).

15 La conversión de **C52** en **C53** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C34** a partir de **C33** en los Ejemplos 8 y 9. En este caso, la purificación se realizó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (Eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1). para conseguir el producto como una goma incolora. Rendimiento: 60 mg, 0,11 mmol, 58 % en 3 etapas. LCMS m/z 569,1 $[M+Na^+]$.

Etapa 3. Síntesis de 4-hidroxi-4-[[fenilsulfonil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (16).

20 La conversión de **C53** en **16** se llevó a cabo utilizando el procedimiento descrito para la síntesis de **1** a partir de **C12** en el Ejemplo 1. La purificación mediante HPLC en fase reversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 μ m; Fase móvil A: ácido clorhídrico acuoso al 0,1 %; Fase móvil B : acetonitrilo; Gradiente: 28 % a 48 % B) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 23 mg, 54 μ mol, 49 %. LCMS m/z 449,0 $[M+Na^+]$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 7,85 (br dd, $J=7$ Hz, 2H), 7,59 (br dd, la mitad del patrón ABX, $J=7, 7$ Hz, 1H), 7,53 (br dd, la mitad del patrón ABX, $J=7, 7$ Hz, 2H), 5,87-5,69 (m, 1H), 5,33-5,20 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,92-3,74 (m, 3H), 3,39-3,16 (m, 2H), 1,74-1,38 (m, 4H).

Ejemplo 17**4-(4-fluorobencil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (17)**



Etapas 1. Síntesis de 4-(4-fluorobencil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C54).

Una mezcla de **C22** (100 mg, 0,370 mmol), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (119 mg, 0,629 mmol) y carbonato de cesio (241 mg, 0,740 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 100 °C durante 64 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío; el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1), proporcionando el producto como una goma incolora. Rendimiento: 42 mg, 0,11 mmol, 30 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,21 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,04 (br dd, J= 8,7, 8,5 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,42-1,32 (m, 2H).

Etapas 2. Síntesis de 4-(4-fluorobencil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C55).

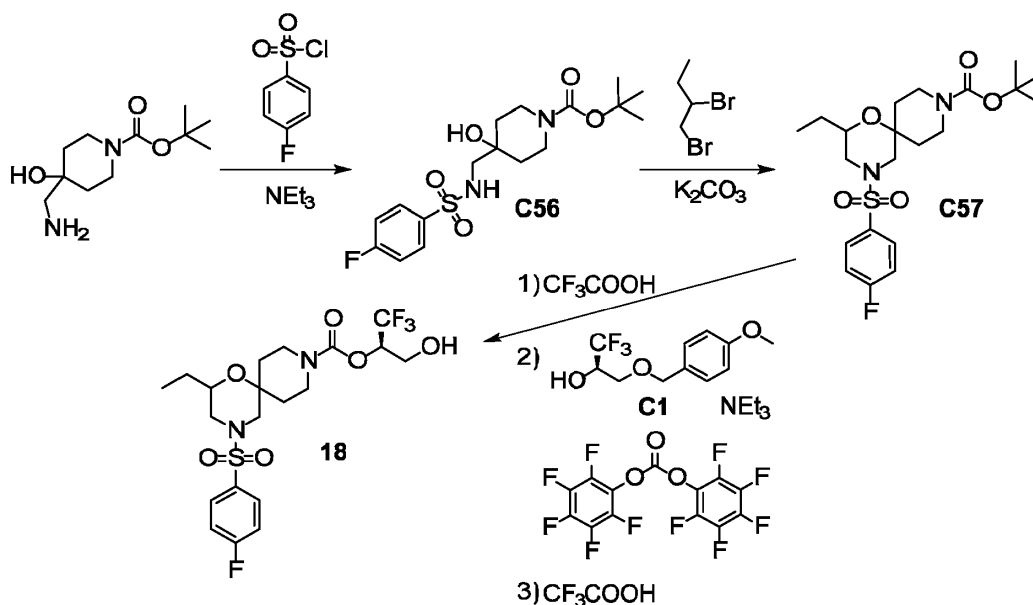
La conversión de **C54** en **C55** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C34** a partir de **C33** en los Ejemplos 8 y 9. La purificación se efectuó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (Eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1) para proporcionar el producto como una goma incolora. Rendimiento: 48 mg, 87 μmol, 78 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 577,3 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,19 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,04 (br dd, J= 8,7, 8,4 Hz, 2H), 6,92-6,82 (m, 2H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,64-4,40 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,96-3,78 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,63 (m, 2H), 3,24-2,97 (m, 4H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,44-1,28 (m, 2H).

Etapas 3. Síntesis de 4-(4-fluorobencil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (17).

La conversión de **C55** en **17** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C35** a partir de **C34** en los Ejemplos 8 y 9. La purificación mediante HPLC en fase reversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 μm; Fase móvil A: 0,225 % de ácido fórmico en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,225 % en acetonitrilo; Gradiente: 30 % a 50 % B) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 15,4 mg, 35,4 μmol, 41 %. LCMS *m/z* 435,0 [M+H]⁺. ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,21 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,05 (br dd, J= 8,5, 8,5 Hz, 2H), 5,29-5,18 (m, 1H), 4,66-4,49 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 3H), 3,28-3,11 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 18

2-etil-4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (18)



Etapa 1. Síntesis de 4-((4-fluorofenil)sulfonil)amino)metil)-4-hidroxi piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C56).

Se añadió en porciones cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (2,21 g, 11,4 mmol) a una solución a 0 °C de 4- (aminometil)-4-hidroxi piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (2,95 g, 12,8 mmol) y trietilamina (4,7 ml, 33,7 mmol) en diclorometano (150 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Luego se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml); la adición de heptano (100 ml) hizo que precipitara un sólido. Se evaporaron los disolventes para dar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 4,3 g, 11,1 mmol, 97 %. LCMS m/z 387,4 [$M-H^+$]. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91-7,86 (m, 2H), 7,22 (br dd, $J=8,6, 8,5$ Hz, 2H), 5,2-4,9 (v sa, 1H), 3,87-3,67 (m, 2H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,12-1,94 (br s, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,45 (s, 9 H).

Etapa 2. Síntesis de 2-etil-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C57).

Se añadió 1,2-dibromobutano (0,14 ml, 1,2 mmol) a una solución de C56 (150 mg, 0,386 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se añadió carbonato de potasio (330 mg, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con 1,2-dibromobutano adicional (0,14 ml, 1,2 mmol), seguido de carbonato de potasio (330 mg, 2,4 mmol). La temperatura de reacción se aumentó hasta 110 °C durante 1 hora, después de lo cual la mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en sílica gel (gradiente: 0 % a 60 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un aceite viscoso incoloro. Rendimiento: 115 mg, 0,260 mmol, 67 %. LCMS m/z 465,5 [$M+Na^+$].

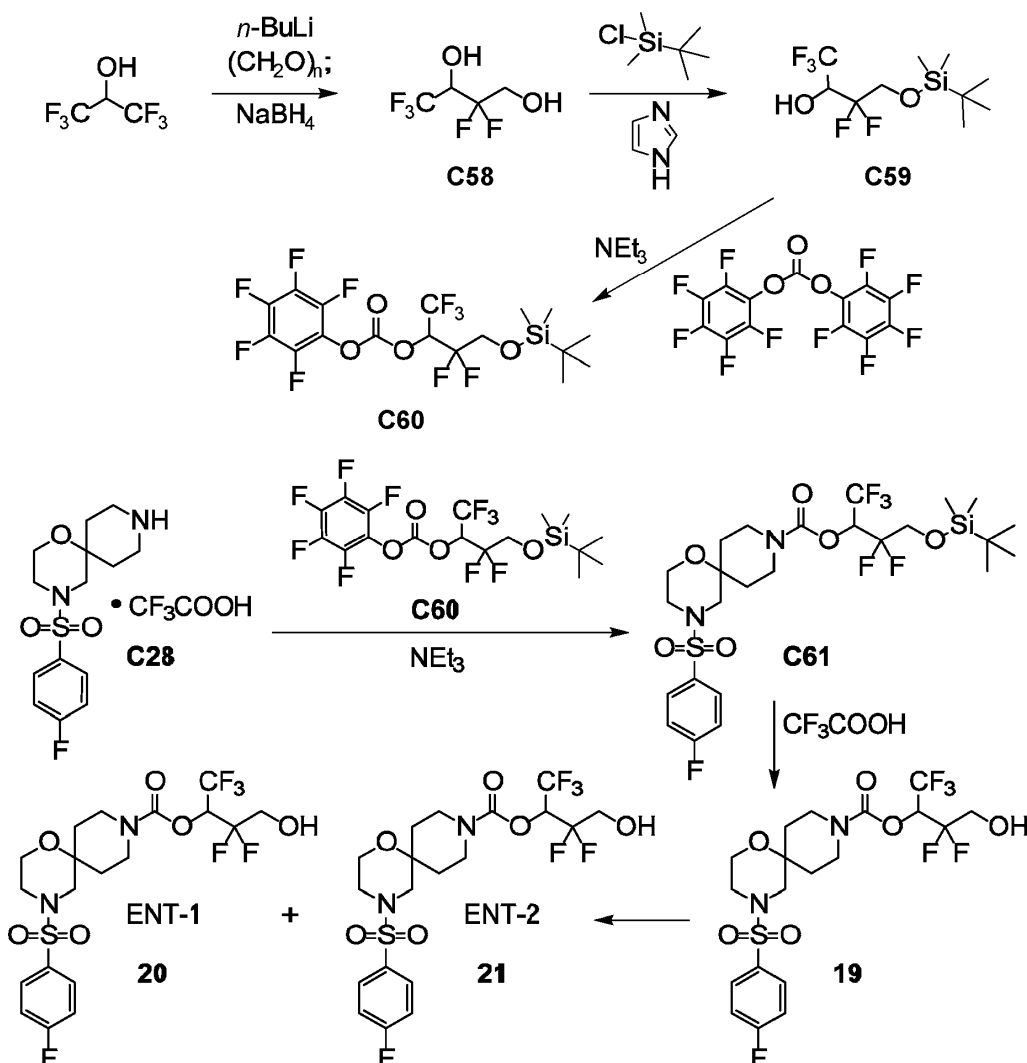
Etapa 3. Síntesis de 2-etil-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (18).

Se añadió ácido trifluoroacético (0,40 ml, 5,2 mmol) a una solución de C57 (115 mg, 0,260 mmol en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró al vacío y se mezcló con diclorometano (5 ml) y trietilamina (1,5 ml, 11 mmol). En un matraz separado, una solución de C1 (65,0 mg, 0,260 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató secuencialmente con bis(pentafluorofenil)carbonato (102 mg, 0,259 mmol) y trietilamina (1,8 ml, 13 mmol), y esta reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución que contenía el C57 desprotegido se añadió a la mezcla de reacción de carbonato y se continuó agitando durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio (1 M, 60 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El aceite viscoso resultante se recogió en diclorometano (5 ml); Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente mientras se agitaba la mezcla de reacción. Se dejó en agitación la mezcla de reacción durante 30 minutos adicionales, después de lo cual se concentró al vacío; el residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se concentró una vez más. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase reversa (columna: Waters Sunfire C18, 5 μ m; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 35 % a 55 % B) para proporcionar el producto. Rendimiento:

12,3 mg, 24,7 μmol , 10 %. LCMS m/z 499,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Tiempo de retención: 2,79 minutos [Columna de HPLC analítica: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm ; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % B, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto].

5 Ejemplos 19, 20 y 21

4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-Pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo (19); 4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-Pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo, ENT-1 (20); y 4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-Pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo, ENT-2 (21)



10

Etapla 1. Síntesis de 2,2,4,4,4-pentafluorobutan-1,3-diol (C58).

Se añadió gota a gota n -butil-litio (solución 2,5 M en hexanos; 23,9 ml, 59,8 mmol) a una solución a -78°C de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (4,90 g, 29,2 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -78°C , luego se dejó calentar hasta 0°C y se agitó durante 1 hora. Se añadió paraformaldehído (8,7 g, 0,29 mol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 ml), seguido de borohidruro de sodio (3,7 g, 98 mmol) {*Precaución: reacción exotérmica, acompañada de desprendimiento de gas!*}; en el transcurso de la adición, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo para controlar la reacción. Una vez completada la adición, se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se detuvo la reacción mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M {*Precaución: desprendimiento de gas!*}. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el producto como un aceite de color amarillo pardo. Rendimiento: 4,5 g, 25 mmol, 86 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,50-4,38 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H).

20

Etapla 2. Síntesis de 4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1,1,3,3-pentafluorobutan-2-ol (C59).

Se añadió N,N-dimetilformamida (5 ml) a una solución a 0 °C de C58 (6,30 g, 35,0 mmol) y 1H-imidazol (2,62 g, 38,5 mmol) en diclorometano (60 ml). A continuación, se introdujo en porciones cloruro de tert-butil(dimetil)sililo (5,27 g, 35,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; La cromatografía en sílica gel (eluyente: acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 3,0 g, 10 mmol, 29 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,44-4,31 (m, 1 H), 4,13-4,01 (m, 1 H), 3,95-3,85 (m, 1 H), 3,57-3,46 (m, 1 H), 0,92 (s, 9 H), 0,13 (s, 6 H).

Etapa 3. Síntesis de pentafluorofenilo carbonato de 4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1,1,3,3-pentafluorobutan-2-ilo (C60).

Se añadió bis(pentafluorofenil)carbonato (158 mg, 0,401 mmol) a una solución a 0 °C de C59 (118 mg, 0,401 mmol) en acetonitrilo (4 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (122 mg, 1,20 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó brevemente en el baño de hielo y luego se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción de C60 se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1,1,3,3-pentafluorobutan-2-ilo (C61).

Se añadió trietilamina (118 mg, 1,17 mmol) a una solución a 0 °C de C28 (100 mg, 0,233 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Después de unos minutos, se añadió gota a gota C60 (solución de reacción de la etapa anterior; 0,401 mmol) a la mezcla a 0 °C, que se agitó en el baño de hielo durante varios minutos, se agitó a 28 °C durante 20 horas, y luego se enfrió hasta 0 °C. Se preparó un segundo lote de C60 (usando la misma escala y procedimiento que en la etapa 3 anterior; 0,401 mmol) y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C, que se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de eliminar los volátiles al vacío, el residuo se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) para producir el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg, 0,189 mmol, 81 %. Por análisis de ¹H RMN, se consideró que este material era una mezcla de rotámeros. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87-7,80 (m, 2H), 7,36 (br dd, J= 8,7, 8,7 Hz, 2H), 5,84-5,70 (m, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 3,97-3,77 (m, 5H), 3,3-3,15 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H), [0,93 (s) y 0,90 (s), total 9H], [0,12 (s), 0,10 (s) y 0,08 (s), total 6H].

Etapa 5. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo (19).

Se añadieron gota a gota ácido trifluoroacético (4 ml) y agua (1 ml) a una solución a 0 °C de C61 (120 mg, 0,189 mmol) en diclorometano (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 3 horas. Luego se concentró al vacío y se sometió a partición entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml); la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 73 mg, 0,14 mmol, 74 %. LCMS m/z 521,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (br dd, J= 8,8, 5,0 Hz, 2H), 7,37 (br dd, J= 8,8, 8,7 Hz, 2H), 5,86-5,73 (m, 1H), 3,91- 3,72 (m, 6H), 3,3-3,17 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).

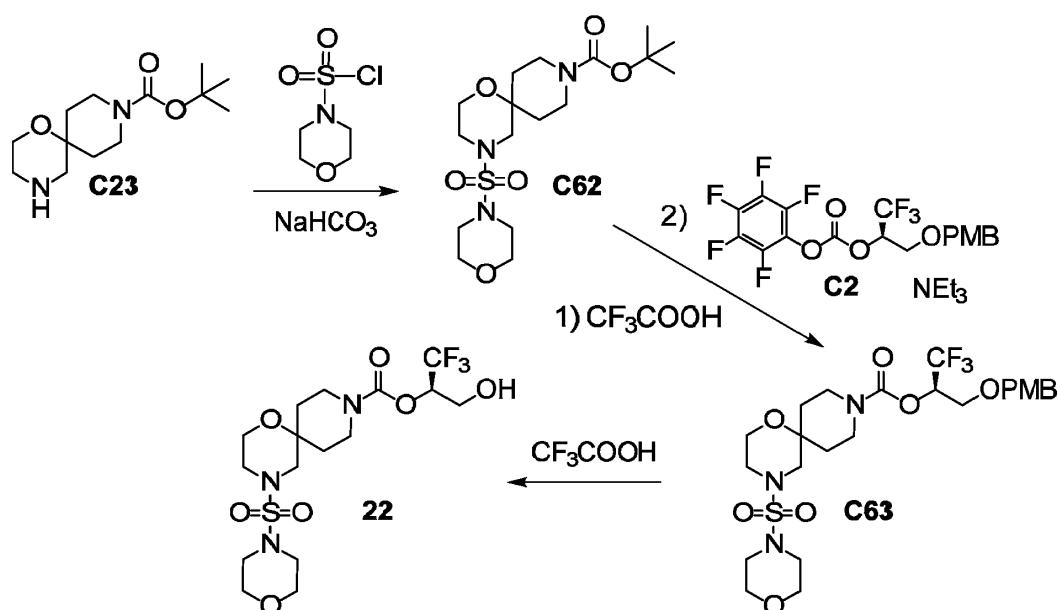
Etapa 6. Aislamiento de 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo, ENT-1 (20), y 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo, ENT-2 (21).

El racemato 19 se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [Columna: Chiralcel OD de Chiral Technologies, 3 µm; Gradiente: 5 % a 40 % (2-propanol que contiene dietilamina al 0,05 %) en dióxido de carbono]. El primer enantiómero que eluyó fue 20, obtenido como una goma incolora. Rendimiento: 19,9 mg, 38,2 µmol, 27 % para la separación. LCMS m/z 521,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (br dd, J= 8,7, 5,1 Hz, 2H), 7,37 (br dd, J= 8,8, 8,7 Hz, 2H), 5,86-5,73 (m, 1H), 3,91- 3,72 (m, 6H), 3,3-3,17 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 2H). Tiempo de retención mediante cromatografía de fluidos supercríticos: 3,97 minutos (Columna: Chiralcel Technologies Chiralcel OD-3, 4,6 mm x 150 mm DI, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: 2-propanol que contiene dietilamina al 0,05 %; Gradiente: 5 % a 40 % B; Caudal: 2,5 ml/minuto).

El segundo enantiómero que eluyó fue 21, también aislado como una goma incolora. Rendimiento: 19,6 mg, 37,6 µmol, 27 % para la separación. LCMS m/z 521,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87-7,81 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 5,85-5,73 (m, 1 H), 3,91-3,72 (m, 6 H), 3,3-3,17 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H). Tiempo de retención mediante cromatografía de fluidos supercríticos: 4,38 min (mismas condiciones analíticas que las descritas para 20).

Ejemplo 22

4-(morfolin-4-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (22) de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (22)



5 **Etapa 1. Síntesis de 4-(morfolin-4-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C62).**

La reacción de **C23** con cloruro de morfolin-4-sulfonilo se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C32** a partir de **C31** en el Ejemplo 7, proporcionando el producto como una goma incolora. Rendimiento: 100 mg, 0,247 mmol, 63 %. LCMS m/z 428,2 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,81-3,70 (m, 8H), 3,29-3,21 (m, 6H), 3,15 br dd, $J=12, 12$ Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

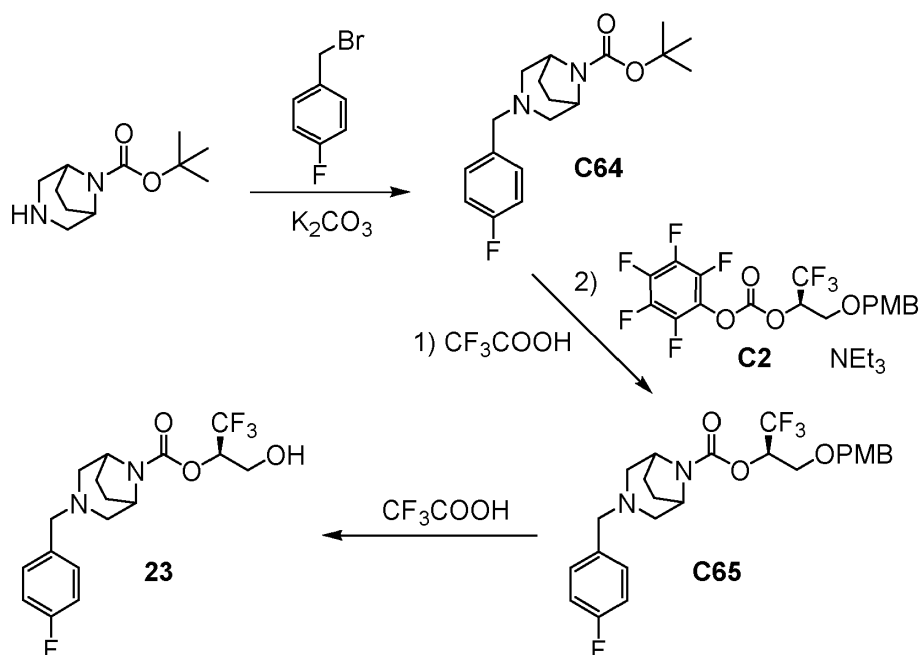
10 **Etapa 2. Síntesis de 4-(morfolin-4-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C63).**

15 La conversión de **C62** en **C63** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C34** a partir de **C33** en los Ejemplos 8 y 9. LCMS del intermedio 4-(morfolin-4-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, sal de ácido trifluoroacético: m/z 306,0 $[M+H]^+$. En este caso, la purificación se llevó a cabo usando cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para producir **C63** como una goma incolora. Rendimiento: 90,0 mg, 0,155 mmol, 65 %. LCMS m/z 603,9 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,52-5,41 (m, 1H), 4,50 (cuarteto AB, $J_{AB}=11,7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=28,2$ Hz, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,64 (m, 8H), 3,28-3,16 (m, 8H), 3,07-3,00 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H). Etapa 3. Síntesis de 4-(morfolin-4-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (22).

20 La conversión de **C63** en **22** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C35** a partir de **C34** en los Ejemplos 8 y 9. La purificación mediante HPLC en fase reversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 μm ; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,225 % en acetonitrilo; Gradiente: 25 % a 45 % B) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 33,4 mg, 72,3 μmol , 47 %. LCMS m/z 462,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,32-5,21 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 3H), 3,82-3,69 (m, 6H), 3,34-3,18 (m, 8H), 3,07 (s, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,6-1,42 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Ejemplo 23 (solo por referencia)

3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (23)



Etapa 1. Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (C64).

Se añadió lentamente una solución de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (134 mg, 0,709 mmol) en acetonitrilo (3 ml) hasta temperatura ambiente a una mezcla de 3,8-diazabicyclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0,706 mmol) y carbonato de potasio (293 mg, 2,12 mmol) en acetonitrilo (12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío; La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 226 mg, 0,705 mmol, cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,24 (m, 2H), 6,99 br dd, J= 8,8, 8,7 Hz, 2H), 4,26-4,03 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,58 (dd, J= 10,7, 2,3 Hz, 2H), 2,36-2,16 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 4 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 2. Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C65).

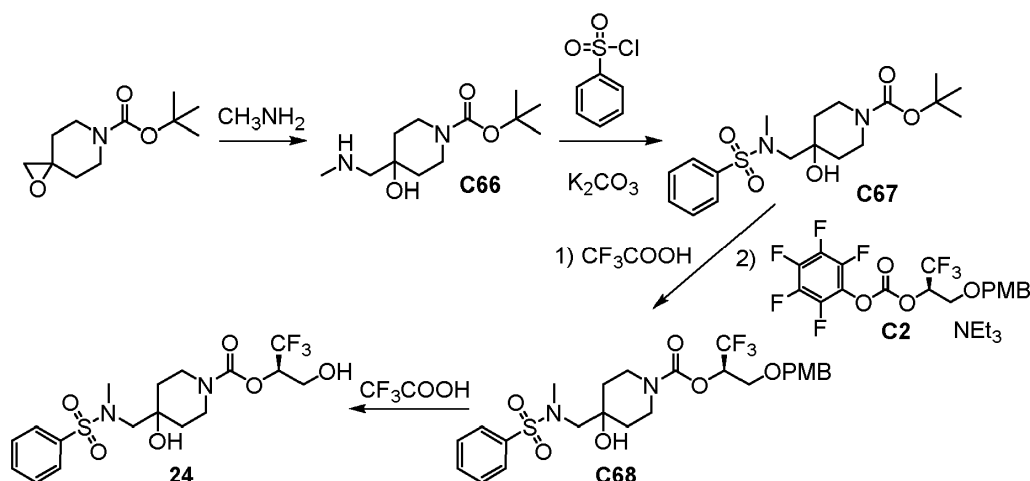
La conversión de C64 en C65 se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de C34 a partir de C33 en los Ejemplos 8 y 9. LCMS del intermedio 3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, sal d bis(ácido trifluoroacético) sal: m/z 221,1 [M+H]⁺. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) para producir C65 como una goma incolora. Rendimiento: 150 mg, 0,302 mmol, 88 % en 2 etapas. LCMS m/z 497,2 [M+H]⁺.

Etapa 3. Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (23).

La conversión de C65 en 23 se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de 7 a partir de C32 en el Ejemplo 7. En este caso, la purificación se efectuó mediante HPLC en fase reversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: 0,225 % de ácido fórmico en agua; Fase móvil B: 0,225 % de ácido fórmico en acetonitrilo; Gradiente: 10 % a 30 % B) para proporcionar el producto como una goma incolora. Rendimiento: 75 mg, 0,199 mmol, 66 %. LCMS m/z 377,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,23 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,01 (br dd, J= 8,8, 8,7 Hz, 2H), 5,33-5,22 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 3H), 2,00-1,84 (m, 4H).

Ejemplo 24 (solo por referencia)

4-hidroxi-4-[[metil(fenilsulfonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (24)



Etapa 1. Síntesis de 4-hidroxi-4-[(metilamino)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C66).

Se añadió metilamina (solución 2 M en tetrahidrofurano; 0,245 ml, 0,490 mmol) a una solución de 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (95 mg, 0,44 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 20 horas. La concentración al vacío proporcionó el producto en forma de aceite (105 mg); este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2. Síntesis de 4-hidroxi-4-[[metil(fenilsulfonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C67).

A una solución de C66 (de la etapa anterior; 105 mg, \leq 0,44 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió cloruro de benzenosulfonilo (0,110 ml, 0,862 mmol) y carbonato de potasio (119 mg, 0,861 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas, después de lo cual se concentró al vacío; La cromatografía en sílica gel (eluyente: acetato de etilo) proporcionó el producto como una goma. Rendimiento: 115 mg, 0,299 mmol, 68 % en 2 etapas. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82-7,77 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 1 H), 7,58-7,52 (m, 2H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 4-hidroxi-4-[[metil(fenilsulfonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C68).

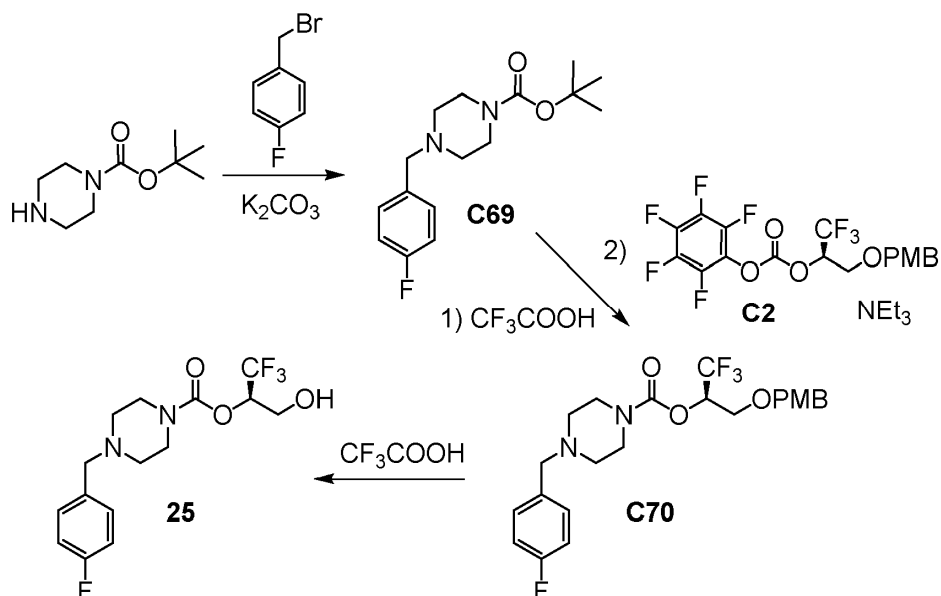
La conversión de C67 en C68 se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de C34 a partir de C33 en los Ejemplos 8 y 9. LCMS del intermedio N-[(4-hidroxi-piperidin-4-il) metil]-N-metilbenzenosulfonamida, sal del ácido trifluoroacético: m/z 285,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 40 % a 60 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando C68 como una goma incolora. Por análisis de ^1H RMN, se consideró que era una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 130 mg, 0,232 mmol, 78 % en 2 etapas. LCMS m/z 583,1 $[\text{M}+\text{Na}^+]$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,25 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,92-6,84 (m, 2H), 5,55-5,43 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, el doblete hacia arriba se ensancha, $J_{\text{AB}}=11,7$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=29$ Hz, 2H), 4,07-3,90 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 2H), [3,82 (s) y 3,77 (s), total 3H], 3,37-3,22 (m, 2H), 3,01-2,79 (m, 2H), [2,91 (s) y 2,87 (s), 3H total], 1,75-1,64 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H).

Etapa 4. Síntesis de 4-hidroxi-4-[[metil(fenilsulfonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-propan-2-ilo (24).

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,2 ml, 16 mmol) a una solución a 0 °C de C68 (130 mg, 0,232 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que la mezcla alcanzó un pH de aproximadamente 8. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo sólido blanco; la purificación mediante HPLC en fase reversa (columna: Agela Durashell C18, 5 μm ; fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 30 % a 50 % B) proporcionó el producto. Rendimiento: 51,6 mg, 0,117 mmol, 50 %. LCMS m/z 463,1 $[\text{M}+\text{Na}^+]$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83-7,77 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,41-3,22 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84-2,74 (br s, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 25 (solo por referencia)

4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxi-propan-2-ilo (25)



Etapa 1. Síntesis de 4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (C69).

A una solución a 30 °C de piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 1,07 mmol) y carbonato de potasio (445 mg, 3,22 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió una solución de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (203 mg, 1,07 mmol) en acetonitrilo (2 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 30 °C, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto como una goma incolora. Rendimiento: 250 mg, 0,849 mmol, 79 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (br dd, J= 8,2, 5,5 Hz, 2H), 7,01 (br dd, J= 8,8, 8,7 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,43 (br dd, J= 5, 5 Hz, 4H), 2,37 (br dd, J= 5, 5 Hz, 4H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C70).

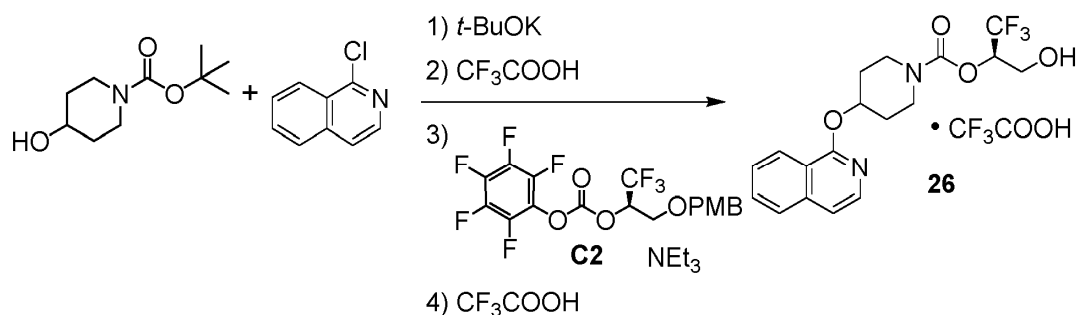
La conversión de C69 en C70 se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de C34 a partir de C33 en los Ejemplos 8 y 9. En este caso, la purificación se llevó a cabo usando cromatografía en capa fina preparativa (Eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) para proporcionar el producto como una goma incolora. Rendimiento: 71 mg, 0,15 mmol, 74 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 471,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,22 (m, 4H), 7,01 (br dd, J= 8,8, 8,7 Hz, 2H), 6,88 (br d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,53-5,43 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, J_{AB}= 11,7 Hz, Δ_vAB= 27,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 11,1, 4,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 11,2, 7,0 Hz, 1 H), 3,60-3,45 (m, 4 H), 3,50 (s, 2H), 2,51-2,36 (m, 4 H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (25).

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución a 0 °C de C70 (61 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, después de lo cual se basificó a pH 7 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: diclorometano/metanol 10:1) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 24,2 mg, 69,1 μmol, 53 %. LCMS *m/z* 351,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (br dd, J= 8,2, 5,6 Hz, 2H), 7,02 (br dd, J= 8,7, 8,7 Hz, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,00 (br dd, la mitad del patrón ABX, J= 12, 3 Hz, 1H), 3,86 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 12,4, 6,8 Hz, 1H), 3,63-3,43 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,52-2,34 (m, 4H).

Ejemplo 26 (solo por referencia)

4-(isoquinolin-1-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de ácido trifluoroacético (26)

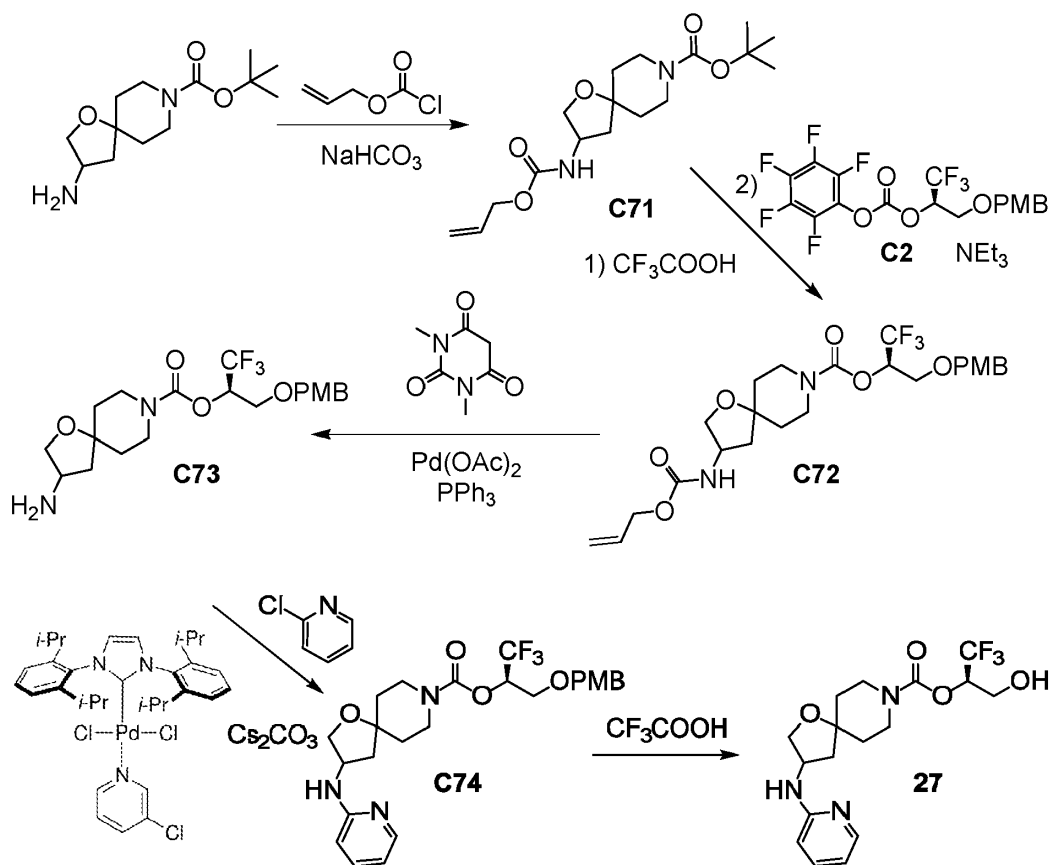


Se añadió una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (30,2 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 1-cloroisoquinolina (24,5 mg, 0,15 mmol) en un vial de reacción. Se añadió tert-butoxido de potasio (solución 1 M en tetrahidrofurano; 0,45 ml, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, luego a 100 °C durante 1 hora. A continuación, se sometió a partición entre una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (1,5 ml) y acetato de etilo (2,4 ml) y se sometió a agitación con vórtex, seguido de centrifugación para romper una emulsión. La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción en fase sólida (6 ml) cargado con sulfato de sodio (~ 1 g); este procedimiento de extracción se repitió dos veces y los eluyentes combinados se concentraron al vacío. Se añadió una mezcla de ácido trifluoroacético y 1,2-dicloroetano (1:1, 1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se disolvió en 1,2-dicloroetano (2,4 ml) con agitación en vórtex. Este material se cargó en un cartucho de extracción en fase sólida SCX (intercambiador de cationes fuertes) (Silicycle, 6 ml, 1 g); el vial se enjuagó con una mezcla de metanol y 1,2-dicloroetano (1:1; 2 x 2,4 ml). El cartucho se eluyó con metanol (5 ml), seguido de una solución de trietilamina en metanol (1 M, 7,5 ml) para eluir el intermedio desprotegido. Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 1 ml) para eliminar las trazas de metanol. El residuo se disolvió en diclorometano (0,5 ml).

Se preparó una solución cruda de **C2** por separado, como sigue: Se añadieron bis(pentafluorofenil)carbonato (1,89 g, 4,80 mmol) y trietilamina (13,4 ml, 96,1 mmol) a una solución con agitación de **C1** (1,23 g, 4,91 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió suficiente tetrahidrofurano para llevar el volumen total a 32 ml y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una porción de esta solución **C2** cruda (1,0 ml, 0,15 mmol de **C2** y 3 mmol de trietilamina) a la solución de amina desprotegida preparada anteriormente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se sometió a partición entre una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (1,5 ml) y acetato de etilo (2,4 ml) y se sometió a agitación con vórtex. La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción en fase sólida (6 ml) cargado con sulfato de sodio (~ 1 g); este procedimiento de extracción se repitió dos veces y los eluyentes combinados se concentraron al vacío. Este material se trató con una mezcla de ácido trifluoroacético y 1,2-dicloroetano (1:1, 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 20 % a 100 % B) para proporcionar el producto. Rendimiento: 2,5 mg, 6,5 µmol, 4 %. LCMS *m/z* 385,1 [M+H]⁺. Tiempo de retención 3,01 minutos [Condiciones de HPLC analítica - Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % B, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto].

Ejemplo 27

3-(piridin-2-ilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (27)



Etapa 1. Síntesis de 3-[[prop-2-en-1-iloxi]carbonil]amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C71).

5 Se añadió carbonocloridato de prop-2-en-1-ilo (9,87 g, 81,9 mmol) a una solución a 0 °C de 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (14,0 g, 54,6 mmol) en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (400 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 16 horas, después de lo cual se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa de los filtrados combinados se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto como un aceite de color amarillo, que solidificó al dejarlo en reposo a temperatura ambiente. Rendimiento: 18,3 g, 53,8 mmol, 98 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,98-5,85 (m, 1H), 5,34-5,27 (m, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,56 (br d, $J=4,6$ Hz, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,00 (dd, $J=9,5, 5,6$ Hz, 1H), 3,67 (br dd, $J=9,7, 4,0$ Hz, 1H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,37-3,24 (m, 2H), 2,13 (dd, $J=13,3, 7,6$ Hz, 1H), 1,72-1,49 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,46 (s, 9H).

15 **Etapa 2. Síntesis de 3-[[prop-2-en-1-iloxi]carbonil]amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[[4-metoxibencil]oxi]propan-2-ilo (C72).**

20 La conversión de **C71** en **C72** se efectuó usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C34** a partir de **C33** en los Ejemplos 8 y 9. El producto se aisló como un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 12,6 g, 24,2 mmol, 89 % en 2 etapas. LCMS m/z 539,1 $[\text{M}+\text{Na}^+]$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (br d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,88 (br d, $J=8,7$ Hz, 2H), 5,98-5,85 (m, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 5,26-5,19 (m, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 3H), 4,46 (d, la mitad del cuarteto AB, $J=11,7$ Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,85-3,62 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,41-3,25 (m, 2H), 2,19 -2,06 (m, 1H), 1,78-1,46 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Etapa 3. Síntesis de 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[[4-metoxibencil]oxi]propan-2-ilo (C73).

25 Se añadió acetato de paladio (II) (520 mg, 2,32 mmol) a una solución de **C72** (12,6 g, 24,2 mmol), 1,3-dimetilpirimidin-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-triona (7,62 g, 48,8 mmol) y trifenilfosfina (1,92 g, 7,32 mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 35 °C durante 5 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en petróleo, seguido de un gradiente de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para producir el producto como un sólido de color naranja. Rendimiento: 9,40 g, 21,7 mmol, 90 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (br d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,87 (br d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,53-5,41 (m, 1

30

H), 4,50 (cuarteto AB, $J_{AB} = 11,7$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 26,7$ Hz, 2H), 4,02-3,94 (m, 1 H), 3,87-3,62 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,42-3,17 (m, 4 H), 2,18-2,05 (m, 1 H), 1,86-1,59 (m, 4 H), 1,55-1,46 (m, 1 H).

Etapa 4. Síntesis de 3-(piridin-2-ilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C74).

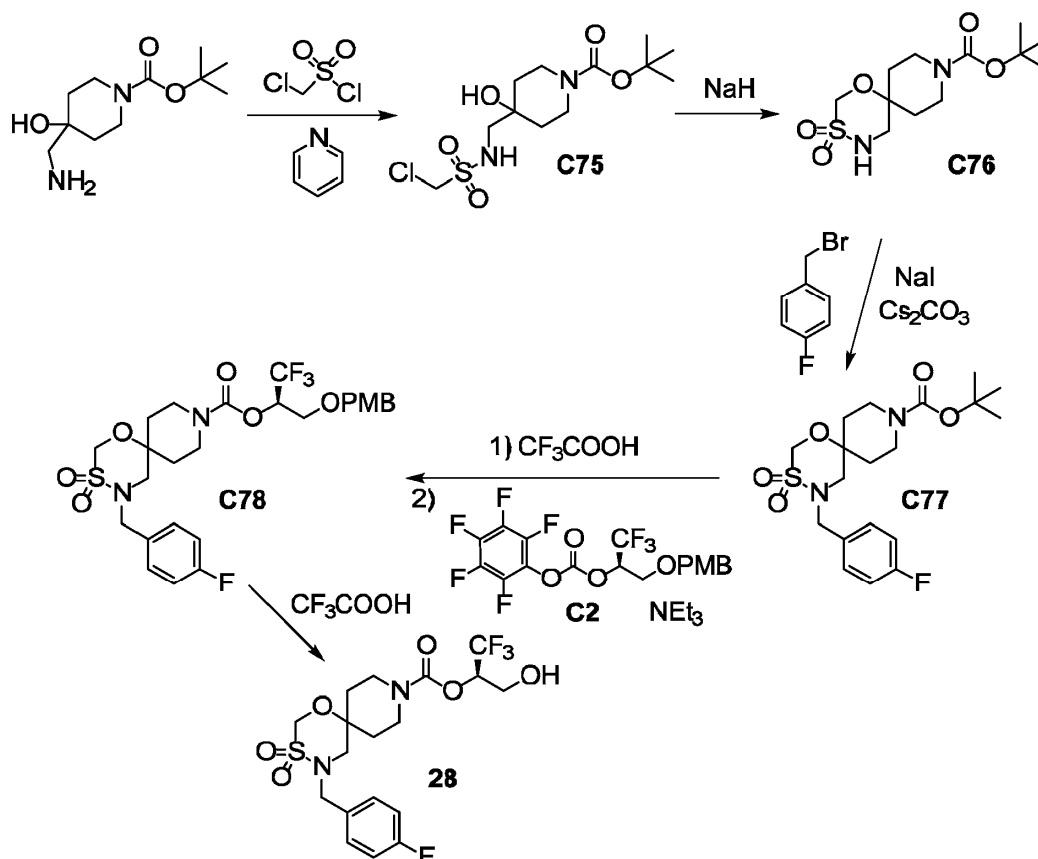
5 Una mezcla de **C73** (100 mg, 0,231 mmol), 2-cloropiridina (52,5 mg, 0,462 mmol), dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II) (15,8 mg, 23,2 μ mol) y carbonato de cesio (226 mg, 0,694 mmol) en tolueno (9 ml) se calentó a 130 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía preparativa en capa fina (eluyente: acetato de etilo), seguida de una segunda purificación
10 cromatográfica preparativa en capa fina [Eluyente: (acetato de etilo/éter de petróleo 1:1) que contenía 0,5 % de hidróxido de amonio] para proporcionar el producto como una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 36 mg, 71 μ mol, 31 %. LCMS m/z 532,2 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,88 (br d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,53-5,43 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,55 (d, la mitad del cuarteto AB, $J = 12$ Hz, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,8-3,65 (m, 4H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,85-1,51 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de
15 agua).

Etapa 5. Síntesis de 3-(piridin-2-ilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (27).

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución a 0 °C de **C74** (18 mg, 35 μ mol) en diclorometano (2 ml). La
20 mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, después de lo cual se trató con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; la purificación mediante HPLC en fase reversa (columna: Agela Durashell C18, 5 μ m; fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 8 % a 28 % B) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 10,0 mg, 25,7 μ mol, 73 %. LCMS m/z 389,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD), picos característicos: δ 7,93 (br d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,42 (br dd, $J = 8, 7$ Hz, 1H), 6,59-6,52 (m, 2H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,14 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 4H), 2,26 (dd, $J = 13, 8$ Hz, 1 H).

Ejemplo 28

3,3-dióxido de 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-3-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (28)



Etapa 1. Síntesis de 4-((clorometil)sulfonil)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C75).

Se añadió piridina (3,0 ml, 37 mmol) a una solución de 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (2 g, 8,7 mmol) en diclorometano (40 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de cloruro de clorometanosulfonilo (0,930 ml, 10,2 mmol) en diclorometano (40 ml) durante 25 minutos, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 5 minutos antes de calentarla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Después de eliminar los disolventes al vacío, el residuo se sometió a partición entre diclorometano y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en sílica gel (eluyentes: 50 %, luego 75 %, luego 90 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un sólido de color amarillo pegajoso. Rendimiento: 851 mg, 2,48 mmol, 28 %. LCMS m/z 341,5 [M-H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,28 (br t, J= 6,2 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2H), 3,83 (br ddd, J= 13,6, 4, 4 Hz, 2H), 3,24-3,15 (m, 4H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,56 (ddd, J= 13,5, 11,1, 4,7 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 1-oxa-3-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato 3,3-dióxido de tert-butilo (C76).

Una solución de C75 (360 mg, 1,05 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral; 109 mg, 2,72 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante dos días a temperatura ambiente, se añadió más hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral; 109 mg, 2,72 mmol) y se continuó agitando durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se diluyó con acetato de etilo; la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en sílica gel (gradiente: acetato de etilo del 25 % al 50 % en heptano) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 430 mg, supuesto cuantitativo. GCMS m/z 306,1 [M⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,67 (s, 2H), 4,63 (br t, J= 7 Hz, 1H), 3,99-3,81 (m, 2H), 3,45 (br d, J= 7 Hz, 2H), 3,06 (br dd, J= 12, 11 Hz, 2H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,49 (ddd, J= 14,0, 11,8, 4,7 Hz, 2H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 3. Síntesis de 3,3-dióxido 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-3-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (C77).

Una mezcla de C76 (100 mg, 0,326 mmol), yoduro de sodio (74 mg, 0,49 mmol), carbonato de cesio (319 mg, 0,979 mmol) y acetonitrilo (3 ml) se trató con 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (63 µl, 0,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y la almohadilla del filtro se enjuagó con acetonitrilo. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en sílica gel (# 1 - Gradiente: 10 % a 33 % de acetato de etilo en heptano; # 2 - diclorometano como eluyente, seguido de un gradiente de 5 % a 33 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 128 mg, 0,309 mmol, 95 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,27 (m, 2H), 7,07 (br dd, J= 8,6, 8,6 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,27-4,17 (br s, 2H), 3,74-3,59 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 4 H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,43 (s, 9 H), 1,33 (ddd, J= 14,1, 11,3, 4,6 Hz, 2H).

Etapa 4. Síntesis de 3,3-dióxido de 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-3-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C78).

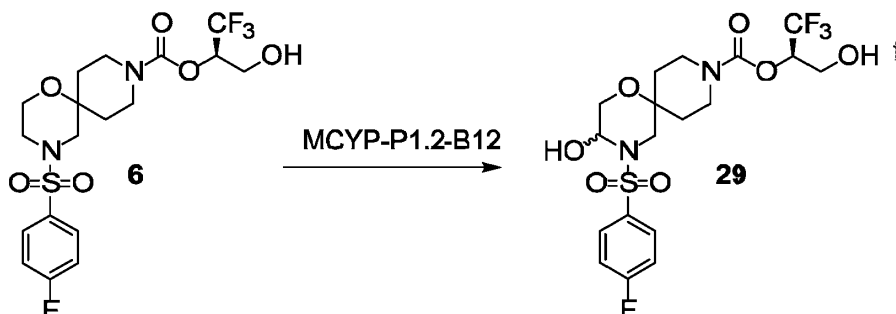
La conversión de C77 en C78 se efectuó usando el procedimiento descrito para la síntesis de C34 a partir de C33 en los Ejemplos 8 y 9. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) del intermedio 3,3-dióxido de 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-3-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, sal del ácido trifluoroacético, δ 7,44-7,38 (m, 2H), 7,11 (br dd, J= 8,8, 8,8 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,26 (br s, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 1,58 (ddd, J= 15, 13, 5 Hz, 2H); LCMS m/z 315,3 [M+H]⁺. En este caso, la purificación se efectuó mediante cromatografía sobre sílica gel (eluyentes: 10 %, luego 25 %, luego 50 % acetato de etilo en heptano), proporcionando C78 como un sólido blanco pegajoso. Rendimiento: 156 mg, 0,264 mmol, 85 %. LCMS m/z 613,1 [M+Na]⁺ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (br dd, J= 8,6, 5,3 Hz, 2H), 7,26-7,16 (br m, 2H), 7,07 (br dd, J= 8,6, 8,6 Hz, 2H), 6,91-6,81 (br m, 2H), 5,49-5,38 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 2H), 4,55-4,39 (m, 2H), 4,33-4,14 (m, 2H), 3,88-3,7 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 11,1, 3,8 Hz, 1H), 3,65 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 11,1, 7,2 Hz, 1 H), 3,22-2,99 (m, 4 H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,40-1,23 (m, 2H).

Etapa 5. Síntesis de 3,3-dióxido de 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-3-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (28).

Se añadió en porciones ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución a 0 °C de C78 (151 mg, 0,256 mmol) en diclorometano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró al vacío y el residuo se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se sometió a cromatografía sobre sílica gel (eluyentes: 10 %, luego 25 %, luego 50 % acetato de etilo en heptano) para producir el producto como un sólido blanco pegajoso. Rendimiento: 109 mg, 0,232 mmol, 91 %. LCMS m/z 471,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (br dd, J= 8,5, 5,4 Hz, 2H), 7,08 (br dd, J= 8,6, 8,5 Hz, 2H), 5,27-5,17 (m, 1H), 4,74-4,63 (m, 2H), 4,34-4,13 (m, 2H), 3,98 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 12,5, 3,3 Hz, 1H), 3,92-3,73 (m, 3H), 3,27-3,01 (m, 4H), 2,15-1,96 (m, 2H), 1,43-1,3 (m, 2H).

Ejemplo 29

4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3-hidroxi-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (29)



5 La mezcla de tampón de reacción MicroCyp® (Codexis; 519,0 mg) se mezcló con agua desionizada (28,1 ml) para proporcionar una solución tampón que contenía NADP⁺, glucosa, glucosa deshidrogenasa y fosfato de potasio. El compuesto **6** (6,0 mg, 13 μmol) se disolvió en una mezcla de dimetilsulfóxido (0,72 ml) y la solución tampón (0,24 ml).

10 Se trató MCYP-P1.2-B12 (Codexis; 6,8 mg, 0,72 nmol/mg) con la solución tampón preparada anteriormente (27,4 ml), seguida de la solución de **6** preparada anteriormente. La mezcla de reacción se dividió por la mitad (14,2 ml cada una) y se transfirió a dos viales de vidrio de 25 ml; las mezclas de reacción se dejaron abiertas a la atmósfera y se agitaron en un agitador orbital (30 °C, 225 rpm) durante 24 horas. Las mezclas de reacción combinadas contenían:

[MCYP-P1.2-B12]= 0,24 mg/ml (0,17 μM, 6,8 mg, 4,89 nmol)

[**6**]= 0,21 mg/ml (0,44 mM, 6,0 mg, 13 μmol)

2,5 % de dimetilsulfóxido

15 [NADP⁺]= 0,75 mg/ml (0,99 mM, 21,5 mg, 28,1 μmol)

[Glucosa]= 3,55 mg/ml (19,7 mM, 100,8 mg, 559,7 μmol)

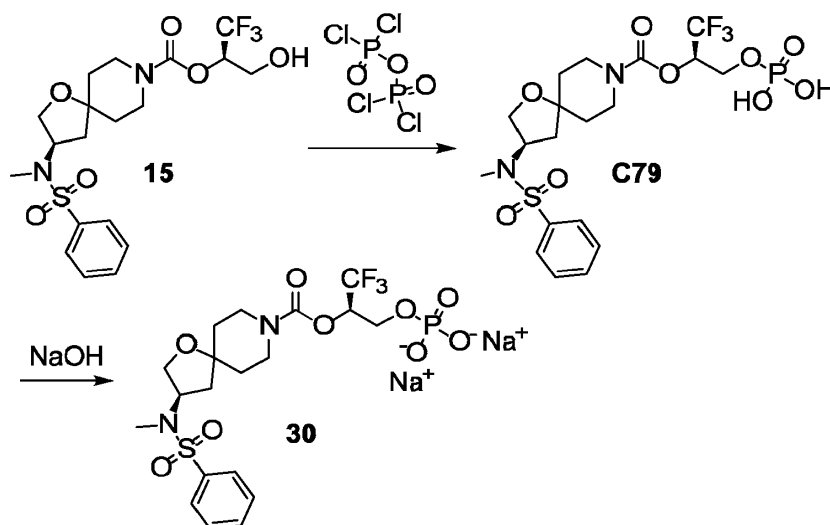
[Glucosa deshidrogenasa]= 0,39 mg/ml (11,2 mg)

Tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 8,0

20 Después de 24 horas, las mezclas de reacción crudas se combinaron y purificaron mediante HPLC en fase reversa (columna: Phenomenex Luna (2) C18, 5 μm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: 50 % a 100 % B) para proporcionar el producto como un sólido (3,0 mg), se presume que es una mezcla de diastereoisómeros. Los estudios espectroscópicos de RMN unidimensional y bidimensional establecieron la regioquímica de oxidación como se muestra para **29**. La ¹H RMN indicó que estaban presentes algunas impurezas; Los picos pertenecientes al producto se identificaron mediante RMN 2D. Rendimiento, corregido por RMN cuantitativa: 1,6 mg, 3,3 μmol, 25 %. LCMS *m/z* 469,2 [(M - H₂O)+H]⁺ y 509,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆), picos característicos: δ 7,93-7,88 (m, 2H), 7,42 (br dd, *J*= 8,9, 8,8 Hz, 2H), 5,25-5,17 (m, 1H), 5,17 (br s, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 5H), 3,26-3,13 (m, 2H), 3,19 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 2,79 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 1,53-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 30

30 **fosfato de (2R)-3,3,3-Trifluoro-2-[(3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil)oxi]propilo, sal de disodio (30)**



Etapa 1. Síntesis de (3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo (C79).

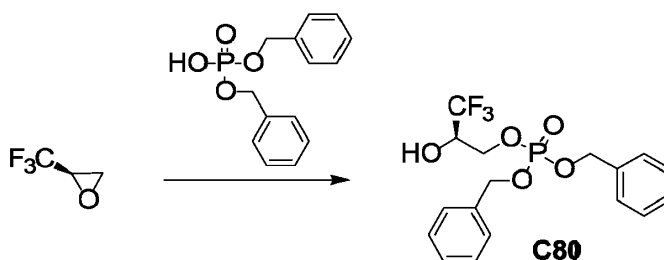
Se añadió tetracloruro de difosforilo (98 %, 850 μ l, 6,02 mmol) a una solución a 0 °C de **15** (560 mg, 1,20 mmol) en acetonitrilo (7,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, después de lo cual se vertió en hielo. Después de haber agitado a temperatura ambiente durante 1,75 horas, la mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. El residuo acuoso se extrajo 4 veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite transparente resultante se trató con éter dietílico y se concentró de nuevo al vacío; se repitió este tratamiento con éter dietílico, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 510 mg, 0,933 mmol, 78 %. LCMS m/z 547,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,85-7,80 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 5,53-5,43 (m, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,30-4,16 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 10,0, 7,4 Hz, 1H), 3,77-3,63 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 10,1, 5,0 Hz, 1H), 3,38-3,18 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 2,76 (s, 3H), 1,91 (br dd, J = 13,3, 9,3 Hz, 1H), 1,78-1,57 (m, 3H), 1,51 (dd, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,48-1,37 (m, 1H).

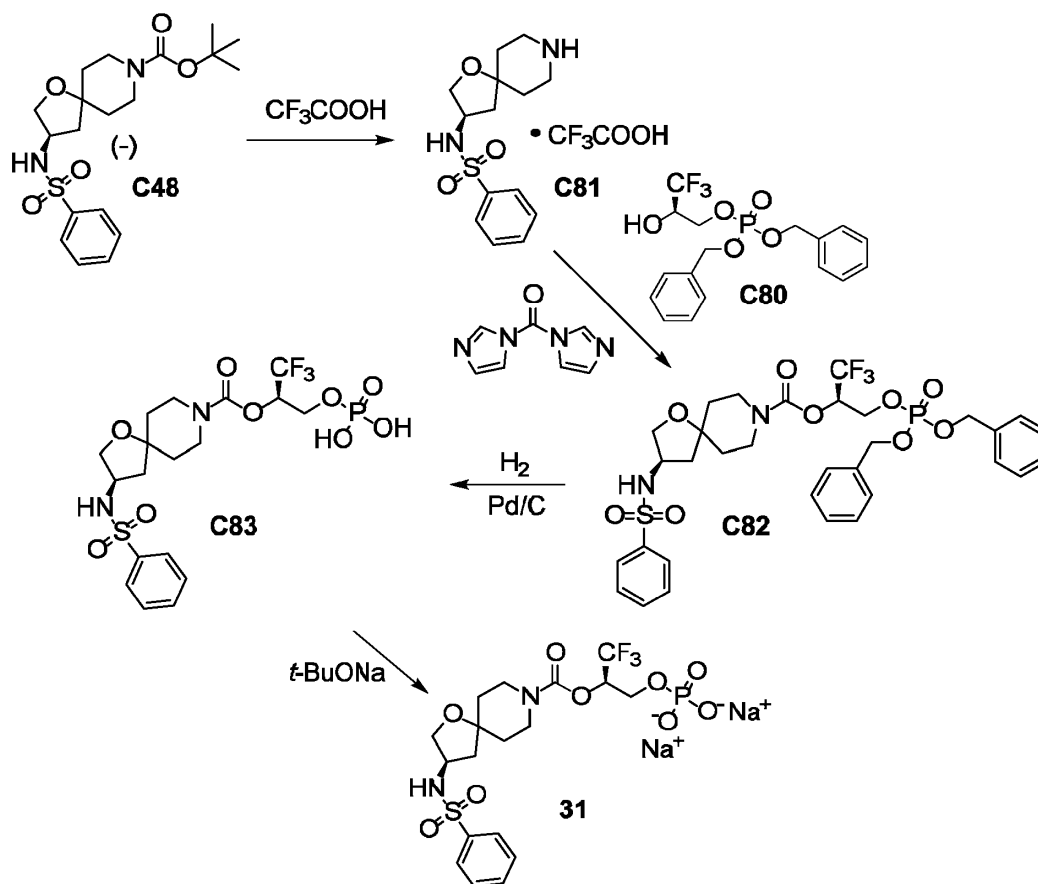
Etapa 2. Síntesis de fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[{(3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil]oxi]propilo, sal de disodio (30).

A una solución de **C79** (820 mg, 1,50 mmol) en etanol (9 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M; 2,9 ml, 2,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió etanol (10 ml) y la mezcla se concentró al vacío; este tratamiento con etanol se repitió tres veces; el sólido resultante se lavó con etanol y se recogió mediante filtración, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 660 mg, 1,12 mmol, 75 %. LCMS m/z 547,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,85-7,80 (m, 2H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 5,46-5,36 (m, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 10, 8 Hz, 1H), 3,63-3,25 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 1,94 (dd, J = 13,6, 9,3 Hz, 1H), 1,79-1,57 (m, 3H), 1,57-1,40 (m, 1H), 1,49 (dd, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H).

Ejemplo 31

fosfato de (2R)-3,3,3-Trifluoro-2-[[{(3R)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil]oxi]propilo, sal de disodio (31)





Etapas 1. Síntesis de fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil dibencilo (C80).

Se añadió (2R)-2-(trifluorometil)oxirano (14,85 g, 132,5 mmol) a hidrogenofosfato de dibencilo (99 %, 10,8 g, 38,4 mmol) en una botella de color ámbar y la suspensión espesa se calentó en un aceite a 65 °C. baño durante 25 horas. El exceso de (2R)-2-(trifluorometil)oxirano se eliminó mediante concentración al vacío. El aceite resultante se diluyó con diclorometano (10 ml) y se sometió a cromatografía en sílica gel (eluyentes: 5 %, luego 10 %, luego 15 %, luego 20 % acetato de etilo en diclorometano) para producir un aceite de color amarillo pálido, que se trató con heptano (90 ml) y se agitó vigorosamente. Los sólidos resultantes se dejaron granular durante 1,5 horas, después de lo cual se recolectaron mediante filtración y se lavaron con heptano (38 ml), proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 9,11 g, 23,3 mmol, 61 %. Punto de fusión: ~45 °C por calorimetría de barrido diferencial. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7,42-7,34 (m, 10 H), 5,06 (d, J= 8,3 Hz, 4 H), 4,27-4,14 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 1 H).

Etapas 2. Síntesis de N-[(3R)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-il]bencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético (C81).

La conversión de **C48** (1,3 g, 3,3 mmol) en **C81** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C10** a partir de **C9** en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo como un aceite incoloro y se tomó sin purificación adicional. La ¹H RMN indicó que el producto era impuro. Rendimiento: 2,17 g, supuesto cuantitativo. LCMS *m/z* 297,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), solo picos de producto: δ 7,89-7,85 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,88 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 9,7, 5,6 Hz, 1H), 3,62 (br dd, J= 9,8, 4,4 Hz, 1H), 3,38-3,24 (m, 4H), 2,05 (dd, J= 13,6, 7,3 Hz, 1 H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1 H), 1,81-1,71 (m, 2H). Etapa 3. Síntesis de (3R)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-3-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (**C82**).

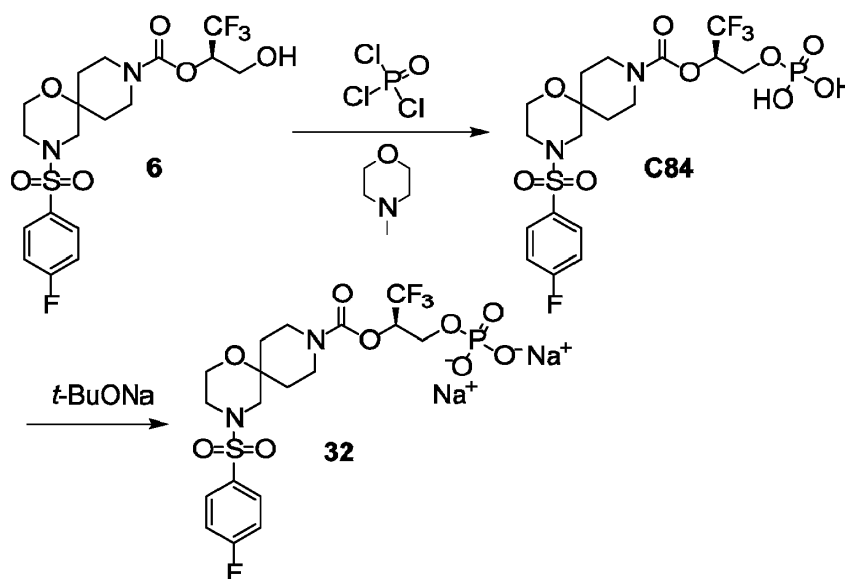
Se añadió el compuesto **C80** (1,90 g, 4,87 mmol) a una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (790 mg, 4,87 mmol) en acetonitrilo (23 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1,5 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de **C81** (de la etapa anterior, 2,00 g) en acetonitrilo (2 ml) durante 1 minuto. Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente, se sometió a partición entre acetato de etilo (250 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío; La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 30 % a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 2,02 g, 2,83 mmol, 66 % durante 2 etapas. LCMS *m/z* 713,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (br d, J= 8 Hz, 2H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 10H), 5,46-5,36 (m, 1 H), 5,09-4,96 (m, 4 H), 4,73-4,62 (m, 1 H), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,99-3,86 (m, 1 H), 3,85-3,60 (m, 3H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,31-3,14 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 4H), 1,44-1,3 (m, 1H).

Etapla 4. Síntesis de (3R)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo (C83).

Se trató una solución de **C82** (1,80 g, 2,53 mmol) en metanol (50 ml) con paladio sobre carbono al 10 % (180 mg) y se hidrogenó a 25 psi usando un reactor Parr durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomáceas y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite, que se recogió en metanol (20 ml) y se concentró de nuevo bajo presión reducida. El producto se obtuvo como una espuma frágil. Rendimiento: 1,14 g, 2,14 mmol, 85 %. LCMS m/z 533,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 5,53-5,41 (m, 1H), 4,39 -4,15 (m, 2H), 3,98-3,18 (m, 7 H), 2,06-1,92 (m, 1 H), 1,88-1,43 (m, 5 H).

Etapla 5. Síntesis de fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[(3R)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-ilo]carbonil)oxi]propilo, sal de disodio (31).

Se añadió gota a gota tert-butoxido de sodio (solución 2 M en tetrahidrofurano, 1,98 ml, 3,96 mmol) durante 5 minutos a una solución a 0 °C de **C83** (1,08 g, 2,03 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se recogió en un filtro de Teflón, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1,02 g, 1,77 mmol, 87 %. LCMS m/z 532,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,90 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,66 (br dd, $J=8, 8$ Hz, 2H), 5,47-5,37 (m, 1 H), 4,14-4,05 (m, 1 H), 4,02-3,86 (m, 3 H), 3,68-3,31 (m, 5 H), 2,08-1,97 (m, 1 H), 1,80-1,49 (m, 5 H).

Ejemplo 32**fosfato de (2R)-3,3,3-Trifluoro-2-[(4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-ilo]carbonil)oxi]propilo, sal de disodio (32)****Etapla 1. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo (C84).**

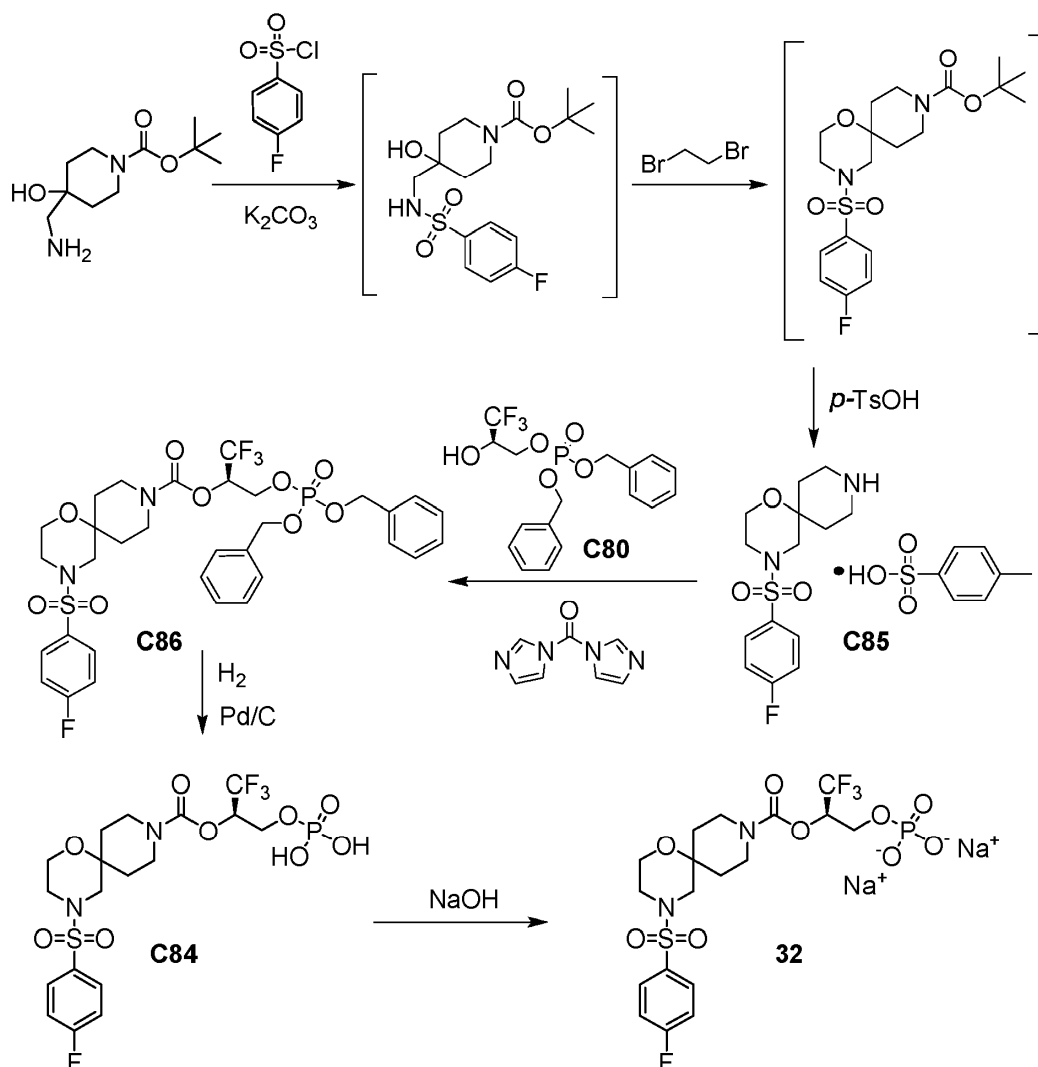
Se añadió 4-metilmorfolina (14,5 ml, 132 mmol) a una solución de **6** (12,3 g, 26,1 mmol) en acetonitrilo (750 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta -10 °C en un baño de hielo y sal. Se añadió oxicloruro de fósforo (2,9 ml, 31 mmol) durante 1 minuto con agitación vigorosa y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -10 °C durante una hora, después de lo cual se vertió en agua con hielo (500 ml) y se agitó durante 1,5 horas para asegurar la inactivación completa del exceso de reactivo. Después de concentrar la mezcla a aproximadamente la mitad de su volumen original, el líquido restante se extrajo con acetato de etilo (1 l) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso (1 M; 3 x 300 ml) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío para proporcionar el producto como una espuma frágil (15,0 g) que contenía algo de acetato de etilo por análisis de ¹H RMN. Rendimiento, corregido por acetato de etilo: 14,2 g, 25,8 mmol, 99 %. LCMS m/z 550,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,81-7,73 (m, 2H), 5,57-5,48 (m, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,97 -3,74 (m, 4H), 3,35-3,11 (m, 2H), 3,06-2,89 (m, 2H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 2H).

Etapla 2. Síntesis de fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[(4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-ilo]carbonil)oxi]propilo, sal de disodio (32).

Se trató una solución en agitación de **C84** (20,0 g, 36,3 mmol) en agua (1,2 l) con bicarbonato de sodio sólido hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 7. La mezcla se lavó con acetato de etilo (500 ml) y la capa acuosa se acidificó a pH 1,5-2 mediante la adición en porciones de ácido clorhídrico concentrado. Luego se extrajo con acetato de etilo (1,5 l); la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco (20 g). Este material se disolvió en acetonitrilo (600 ml), se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota durante 5 minutos con una solución de tert-butóxido de sodio en tetrahidrofurano (2 M; 35,4 ml, 70,9 mmol). Después de que la reacción se hubo agitado durante una hora a 0 °C, se concentró bajo presión reducida para producir un sólido (21,4 g). Este material se mezcló con etanol (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se recolectó el sólido mediante filtración para proporcionar el producto como un sólido (21,3 g) que contenía algunos disolventes mediante análisis de ¹H RMN. Rendimiento, corregido para disolventes: 20,8 g, 35,0 mmol, 96 %. LCMS *m/z* 551,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 7,87-7,81 (m, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,9, 8,7 Hz, 2H), 5,46-5,39 (m, 1 H), 4,12-4,05 (m, 1 H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,93-3,8 (m, 1H), 3,83 (dd, *J* = 5,0, 4,8 Hz, 2H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,34-3,13 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,75-1,51 (m, 2H).

15 Síntesis alternativa del Ejemplo 32

fosfato de (2R)-3,3,3-Trifluoro-2-[(4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)carbonil)oxi]propilo, sal de disodio (32)



20 Etapa 1. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, sal de ácido para-toluenosulfónico (C85).

Se añadió carbonato de potasio (24,0 g, 174 mmol) a una solución de 4-(aminometil)-4-hidroxi-1-piperidino-1-carboxilato de tert-butilo (5,00 g, 21,7 mmol) en acetonitrilo (35 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 minutos. Se añadió lentamente una solución de cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (4,31 g, 22,1 mmol) en acetonitrilo (15 ml) durante cinco minutos y la suspensión resultante se agitó a 25 °C; después de 1 hora, se añadió 1,2-dibromoetano

(7,50 ml, 87,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 27 horas, después de lo cual se enfrió hasta 25 °C y se filtró. El matraz de reacción se enjuagó con acetonitrilo (2 x 18 ml) y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y se diluyeron con acetato de etilo (72 ml). Se añadió ácido para-toluenosulfónico monohidrato (8,38 g, 44,0 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, hasta que se obtuvo una solución. Luego se calentó a 50 °C durante 1,5 horas, momento en el que se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas para granular el precipitado. Este material se recolectó mediante filtración y se enjuagó con acetato de etilo, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 7,26 g, 14,9 mmol, 69 %. ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (br dd, J= 8, 5 Hz, 2H), 7,71 (br dd, J= 7,9 Hz, 2H), 7,38 (br dd, J= 8,5, 8,5 Hz, 2H), 7,24 (br d, J= 7,9 Hz, 2H), 3,81 (dd, J= 5,0, 4,7 Hz, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,86 (br s, 2H), 2,37 (s, 3 H), 2,20 (br d, J= 14,4 Hz, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H).

Etap 2. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-3-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (C86).

Se añadió una solución de **C80** (28,0 g, 71,7 mmol) en acetonitrilo (75 ml) durante 15 minutos a una mezcla de 1,1'-carbonyldiimidazol (97 %, 12,6 g, 77,7 mmol) en acetonitrilo (93 ml). La solución de **C80** se enjuagó con acetonitrilo (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió el compuesto **C85** (37,0 g, 76,0 mmol) en una porción y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 6 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se mezcló con acetato de etilo (520 ml) y la mezcla se lavó dos veces con agua (2 x 260 ml) y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:1, 206 ml) y se eluyó a través de una almohadilla de sílica gel (150 g) usando una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:1, 1,3 l). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto. Rendimiento: 42,1 g, 57,6 mmol, 80 %. ¹H RMN (600 MHz, CD₃CN) δ 7,80-7,74 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 10 H), 7,34 (dd, J= 8,8, 8,7 Hz, 2H), 5,52-5,46 (m, 1 H), 5,09-4,99 (m, 4H), 4,35-4,21 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 4H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,51-1,26 (m, 2H).

Etap 3. Síntesis de 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo (C84).

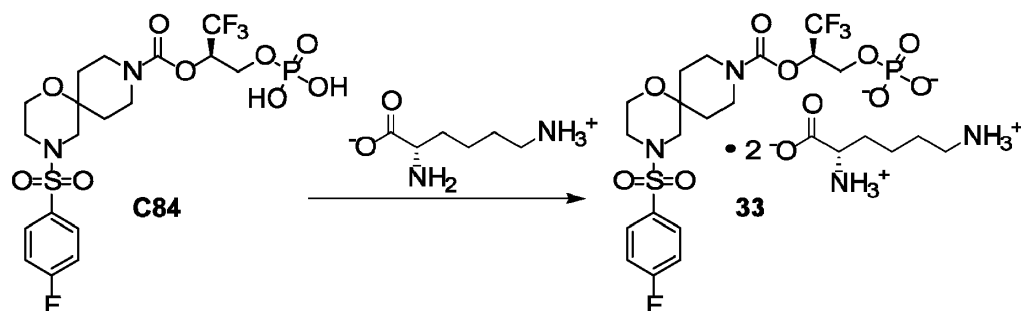
Se añadió una solución de **C86** (2,0 gramos, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (26 ml) a paladio al 5 % sobre carbono (Evonik Noblyst P1142; 40 mg) en un reactor Biotage Atlantis. Se usó tetrahidrofurano adicional (4,0 ml) para enjuagar el recipiente que contenía material de partida; esto se añadió a la mezcla de reacción. El reactor se purgó tres veces con nitrógeno mientras se agitaba la mezcla de reacción y luego tres veces con hidrógeno sin agitar. La presión de hidrógeno se llevó a 5 psig a 25 °C, y luego a 15 psig. Se aumentó la agitación a 1200 rpm durante 4 horas, después de lo cual se purgó el reactor tres veces con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción. La torta del filtro se enjuagó con tetrahidrofurano (20 ml), los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en tert-butil metil éter (300 ml) y se concentró de nuevo. Se repitió esta disolución/concentración, proporcionando el producto como una espuma blanca. Rendimiento: 1,35 g, 2,45 mmol, 91 %.

Etap 4. Síntesis de fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo, sal de disodio (32)

Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 12,0 ml, 12,0 mmol) durante 1 minuto a una solución de **C84** (97 %, 3,50 g, 6,17 mmol) en etanol (35,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas; Se añadió etanol (120 ml) y se continuó agitando durante 30 minutos, después de lo cual se filtró la mezcla de reacción. La torta de filtrado se lavó con etanol (25 ml) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 2,88 g, 4,84 mmol, 78 %. ¹H RMN (600 MHz, D₂O) δ 7,85 (br dd, J= 7, 5 Hz, 2H), 7,38 (br dd, J= 9, 8 Hz, 2H), 5,47-5,39 (m, 1H), 4,12- 4,06 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,94-3,66 (m, 2H), 3,84 (br dd, J= 5, 4 Hz, 2H), 3,35-3,15 (m, 2H), 3,11 -3,00 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 33

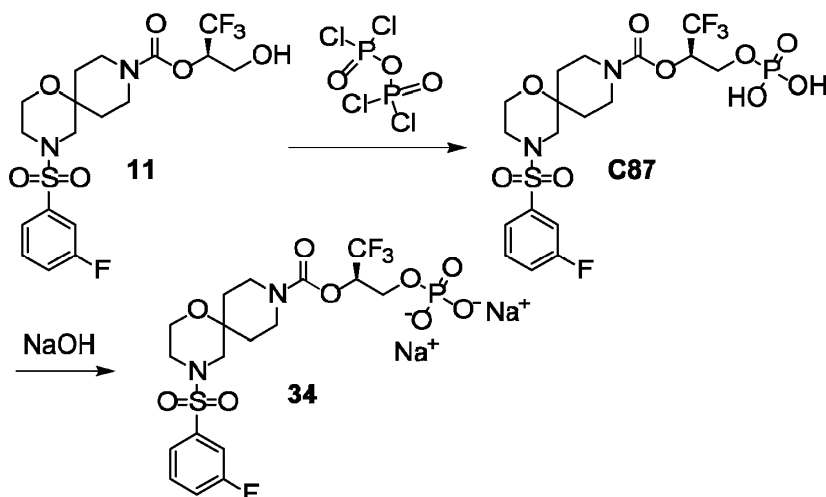
Fosfato de (2R)-3,3,3-Trifluoro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina (33)



Se añadió una solución de L-lisina (3,63 g, 24,8 mmol) en agua (14 ml) a una solución de **C84** (7,00 g, 12,7 mmol) en metanol (56 ml). La solución de lisina se enjuagó con agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió metanol (280 ml) para mejorar la agitación de la suspensión y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 30 minutos, luego se enfrió desde 0 °C hasta 5 °C con agitación. Después de mantenerse a 0 °C durante 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se filtró a través de un embudo Büchner. El material recolectado se lavó con metanol (140 ml) para producir un sólido blanco (9,44 g). La mayor parte de este material (8,44 g) se suspendió en metanol (140 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual se filtró a través de un embudo Büchner, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 8,24 g, 9,77 mmol, 86 % (corregido para el material que se eliminó antes de la resuspensión). LCMS m/z 551,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,88-7,81 (m, 2H), 7,38 br dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 5,48-5,38 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,94-3,8 (m, 1H), 3,84 (br dd, J = 5,0, 4,9 Hz, 2H), 3,79-3,64 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 6,2, 6,0 Hz, 2H), 3,36-3,13 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,99 (dd, J = 7,7, 7,5 Hz, 4H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,01- 1,81 (m, 6 H), 1,76-1,54 (m, 6 H), 1,54-1,34 (m, 4 H).

15 Ejemplo 34

Fosfato de (2R)-3,3,3-Trifluoro-2-[(4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)carbonil)oxi]propilo, sal de disodio (34)



Etapa 1. Síntesis de 4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo (C87).

Se añadió gota a gota tetracloruro de difosforilo (2,63 ml, 19,0 mmol) durante 5 minutos a una solución a 0 °C de **11** (1,74 g, 3,70 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, después de lo cual se vertió en hielo (20 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo acuoso se sometió a partición entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso (1 M; 10 ml); la capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso (1 M; 10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 10 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite espeso resultante se recogió en agua (75 ml), se basificó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y bicarbonato de sodio sólido y se lavó con acetato de etilo (50 ml). A continuación, el pH de la capa acuosa se ajustó a ~ 2 usando ácido clorhídrico concentrado y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se mezcló con acetato de etilo y se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 µm; el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1,36 g, 2,47 mmol, 67 %. LCMS m/z 551,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76-7,70 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,77-3,63 (m, 4H), 3,21-3,02 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,62-1,38 (m, 2H).

Etapa 2. Síntesis de fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[(4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)carbonil)oxi]propilo, sal de disodio (34).

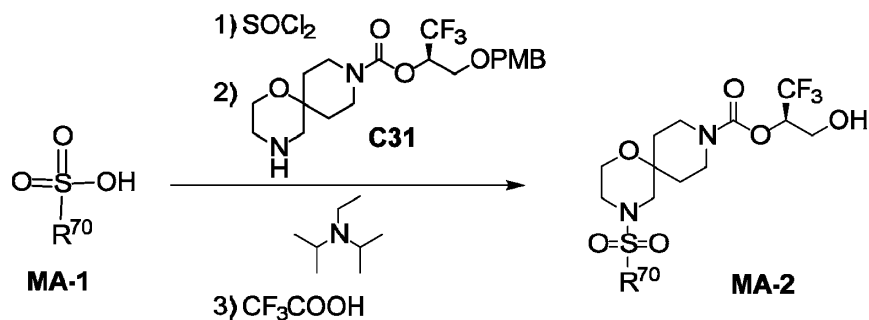
Se añadió gota a gota solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 4,78 ml, 4,78 mmol) durante 3 minutos a una solución de **C87** (1,35 g, 2,45 mmol) en etanol (15 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió etanol (50 ml) a la suspensión, que se dejó en agitación durante 5 minutos antes de filtrarse. La torta de filtración se enjuagó con etanol (10 ml) para producir el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1,01 g, 1,70 mmol, 69 %. LCMS m/z 551,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,67 (ddd, la mitad del patrón ABXY, J = 8,0, 7,8, 5,2 Hz, 1H), 7,62 (ddd, la mitad del patrón ABXY, J = 7,8, 1,4, 1,3 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H),

7,49 (dddd, $J = 8,7, 8,0, 2,5, 1$ Hz, 1H), 5,47-5,38 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,93-3,64 (m, 2H), 3,84 (dd, $J = 5,2, 4,8$ Hz, 2H), 3,36-3,13 (m, 2H), 3,13-3,01 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,02-1,81 (m, 2H), 1,77-1,50 (m, 2H).

Procedimiento A

- 5 El procedimiento A describe un procedimiento sintético específico para preparaciones de ciertos compuestos ejemplares de la invención.

Síntesis de análogos de 4-(R⁷⁰-sulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (MA-2) a través de sulfonilación de C31 seguido de desprotección

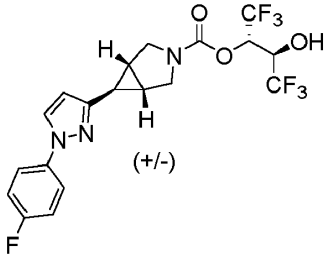
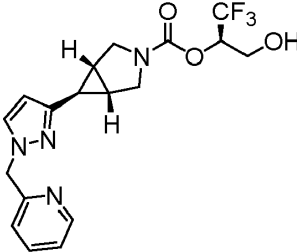
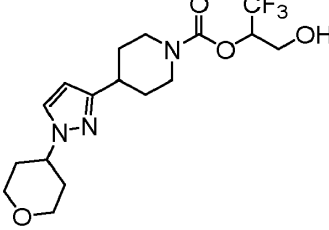
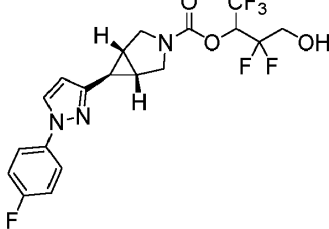


- 10 Una solución del ácido sulfónico **MA-1** (0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,15 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,12 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 50 °C durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron usando un evaporador Genevac; se añadió 1,2-dicloroetano (2 ml) y la mezcla se concentró de nuevo. Se añadió una solución de **C31** (25,9 mg, 60,0 μmol) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml) al cloruro de sulfonilo crudo, seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,225 ml, 1,29 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se sometió a partición entre una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (1,5 ml) y acetato de etilo (2,4 ml) y se sometió a agitación con vórtex. La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción en fase sólida (6 ml) cargado con sulfato de sodio (~1 g); este procedimiento de extracción se repitió dos veces y los eluyentes combinados se concentraron al vacío. Se añadió una mezcla de ácido trifluoroacético y 1,2-dicloroetano (1:1, 1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se sometió a purificación mediante HPLC en fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5 % a 100 % B).
- 15
- 20

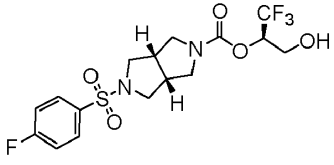
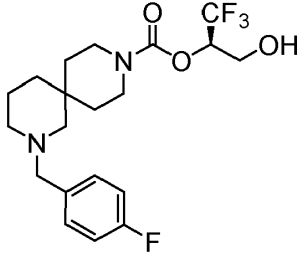
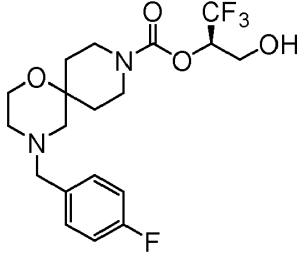
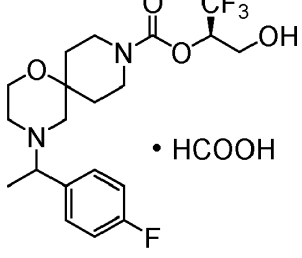
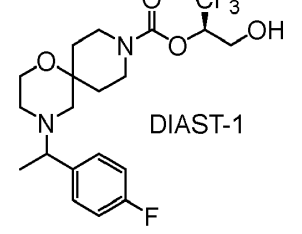
Tabla 6. Procedimiento de síntesis, estructura y propiedades fisicoquímicas para los Ejemplos 35 - 91.

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
35 (solo por referencia)	Notas al pie 1,2		8,25 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,33-5,22 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,89 (br dd, la mitad del patrón ABX, $J = 12, 7$ Hz, 1H), 3,83-3,74 (m, 8H), 3,08-2,88 (m, 2H), 2,68 (tt, $J = 11,5, 3,6$ Hz, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H); 405,1

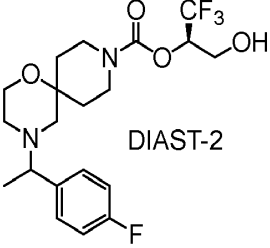
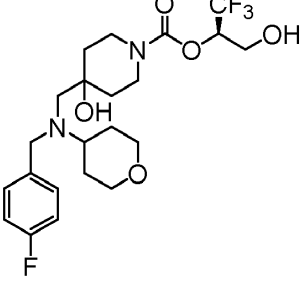
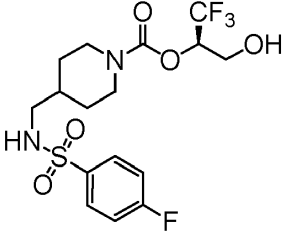
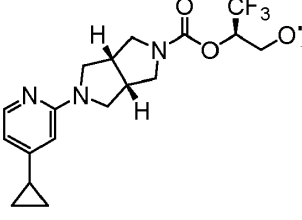
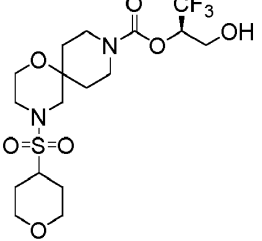
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
36	C19 ^{3,4}	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p> <p style="text-align: right;">Hz,</p>	<p>Por análisis de ¹H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,20 (br dd, J=8,9, 8,5 2H), [6,27 (d, J=2,5 Hz) y 6,26 (d, J=2,5 Hz), total 1H], 5,50-5,40 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), [1,77 (dd, J=3,6, 3,5 Hz) y 1,72 (dd, J=3,4, 3,4 Hz), total 1H]; 468,0</p>
37	Ejemplo 3 ⁵ ; C6 , C17		<p>Por análisis de ¹H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (br d, J=5 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J=7,8, 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J=7,3, 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), [6,11 (d, J=2,3 Hz) y 6,10 (d, J=2,4 Hz), total 1H], 5,37 (s, 2H), 5,32-5,22 (m, 1H), 3,90-3,71 (m, 4H), 3,65-3,52 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), [1,76 (dd, J=3,5, 3,4 Hz) y 1,70 (dd, J=3,6, 3,4 Hz), total 1H]; 396,9</p>
38 (solo por referencia)	Ejemplo 6 ⁶⁷ ; C13		<p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,13 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,27-4,14 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,88 (br dd, la mitad del patrón ABX, J=12, 4 Hz, 1H), 3,79 (dd, la mitad del patrón ABX, J=12,4, 6,9 Hz, 1H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,10-1,87 (m, 6H), 1,76-1,53 (m, 2H); 391,9</p>
39	Ejemplos 19, 20 y 21; C19 , C59		<p>Por análisis de ¹H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,33-8,30 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,30 (br dd, J=8,9, 8,8 Hz, 2H), [6,33 (d, J=2,4 Hz) y 6,31 (d, J=2,4 Hz), total 1H], 5,88-5,83 (m, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 3,83-3,56 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H), [1,82 (dd, J=3,4, 3,4 Hz) y 1,76 (dd, J=3,4, 3,3 Hz), total 1H]; 450,2</p>

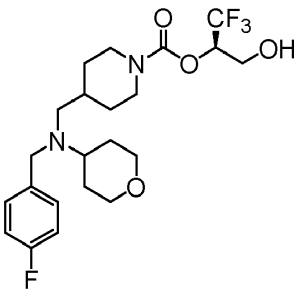
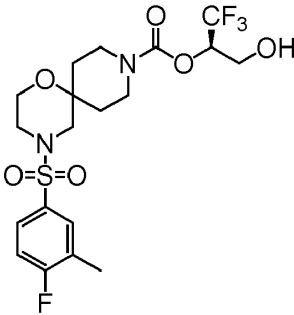
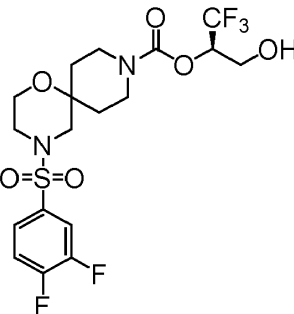
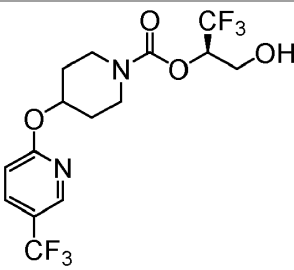
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
40 (solo por referencia)	Ejemplo 13; C17		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,94-7,87 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 5,29-5,18 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,49-3,25 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,21-3,00 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 2H); 426,9
41	Ejemplo 6 ⁸ ; C2		7,32-7,21 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,05-6,95 (m, 2H), 5,27-5,16 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,35-3,16 (m, 2H), 2,51-2,32 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,71-1,41 (m, 6H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,41-1,30 (m, 2H); 419,2
42	Ejemplo 23; C23, C2		7,31-7,23 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,01 (br dd, J=8,8, 8,5 Hz, 2H), 5,28-5,18 (m, 1H), 3,99 (br dd, la mitad del patrón ABX, J=12, 3 Hz, 1H), 3,91-3,77 (m, 3H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,33-3,15 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H); 421,1
43	Ejemplo 13 ⁹ ; C23, C2		7,31-7,23 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,01 (br dd, J=8,8, 8,5 Hz, 2H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,90-3,69 (m, 5H), 3,36-3,13 (m, 3H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,40-2,05 (m, 5H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,45-1,3 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,5 Hz, 3H); 435,2
44	Ejemplo 13 ¹⁰		7,26 (br dd, J=8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,00 (br dd, J=8,8, 8,7 Hz, 2H), 5,28-5,17 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,90-3,67 (m, 5H), 3,33-3,14 (m, 3H), 2,65-2,44 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 3H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,5 Hz, 3H); 435,2

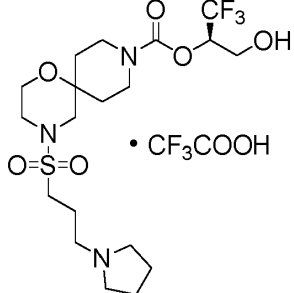
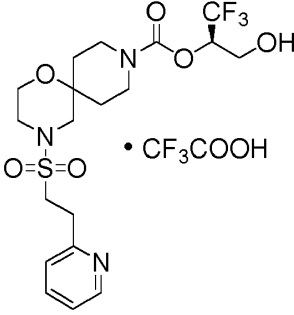
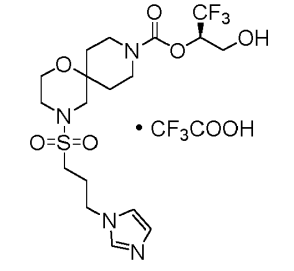
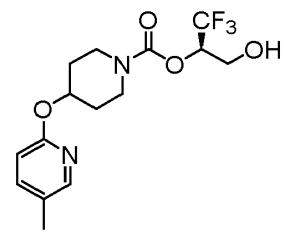
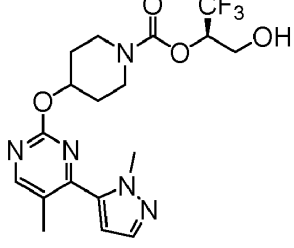
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
45	Ejemplo 13 ¹⁰	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	7,30-7,22 (m, 2H), 7,00 (br dd, <i>J</i> =8,7, 8,7 Hz, 2H), 5,27-5,17 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,89-3,67 (m, 5H), 3,32-3,12 (m, 3H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 3H), 1,98-1,63 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,28 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3H); 435,2
46 (solo por referencia)	Ejemplo 24 ¹¹ ; C2		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,42-7,33 (m, 2H), 7,02 (br dd, <i>J</i> =8,5, 8,5 Hz, 2H), 5,33-5,22 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,91-3,72 (m, 6H), 3,3-3,12 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,67-1,43 (m, 6H); 479,1
47 (solo por referencia)	Ejemplo 13; C2		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,32 (br dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 2H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 3,88 (br dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12, 4 Hz, 1H), 3,78 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12,3, 6,7 Hz, 1H), 2,95-2,76 (m, 2H), 2,77 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 2H), 1,79-1,61 (m, 3H), 1,24-1,01 (m, 2H); 429,0
48 (solo por referencia)	Ejemplo 14; C2		Por análisis de ¹ H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. [8,01 (d, <i>J</i> =6,0 Hz) y 7,96 (d, <i>J</i> =6,0 Hz), total 1H], 6,35-6,23 (m, 2H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,03-3,64 (m, 7H), 3,61-3,38 (m, 3H), 3,18-3,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,22-1,11 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H); 386,0
49	Ejemplo 13; C23, C2		5,32-5,20 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 3H), 3,76 (br dd, <i>J</i> =4,9, 4,8 Hz, 2H), 3,45-3,32 (m, 4H), 3,32-3,10 (m, 5H), 2,53-2,34 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 6H), 1,60-1,43 (m, 2H); 461,1

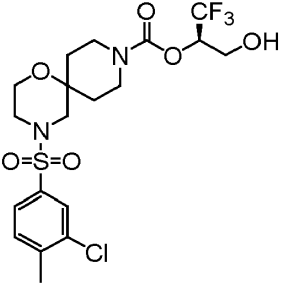
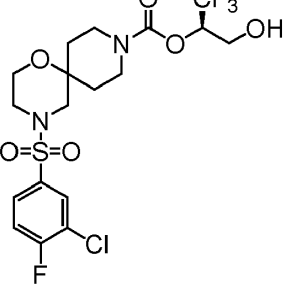
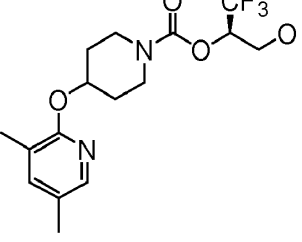
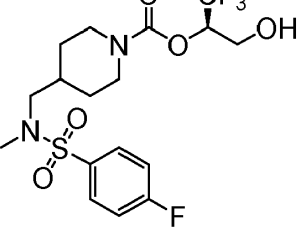
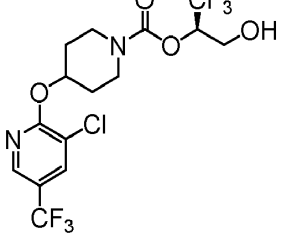
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
50 (solo por referencia)	Ejemplo 23 ¹² ; C2		7,31-7,23 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,00 (br dd, J=8,5, 8,5 Hz, 2H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,18-3,95 (m, 5H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,87-2,59 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,35 (d, J=6,8 Hz, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 1,09-0,92 (m, 2H); 463,2
51	Ejemplo 13; C23 , C2		7,63-7,53 (m, 2H), 7,18 (dd, J=9,0, 8,7 Hz, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 3H), 3,80 (br dd, J=5,0, 5,0 Hz, 2H), 3,32-3,13 (m, 2H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,89-2,71 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 1H), 2,37 (br s, 3H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,69-1,43 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua); 485,1
52	Ejemplo 13; C23 , C2		7,59 (ddd, J=9,2, 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,38 (ddd, J=9,0, 8,8, 7,4 Hz, 1H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 3H), 3,81 (dd, J=4,9, 4,9 Hz, 2H), 3,32-3,13 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,5-2,2 (br m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,6-1,43 (m, 2H); 489,1
53 (solo por referencia)	Ejemplo 13; C2		8,42 (br s, 1H), 7,79 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 5,32-5,23 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,93-3,72 (m, 3H), 3,59-3,40 (m, 2H), 2,55-2,32 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 2H); 403,0

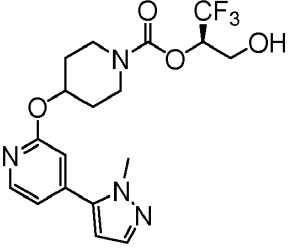
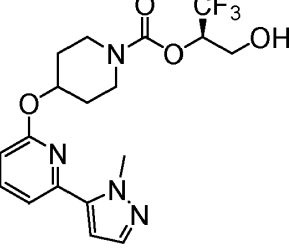
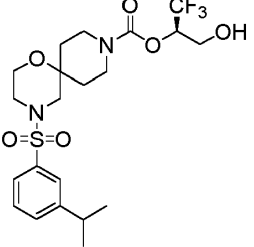
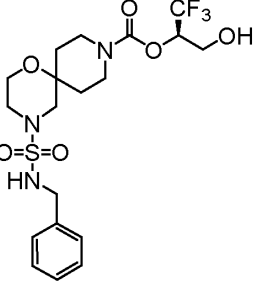
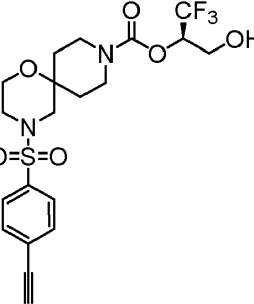
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
54	Procedimiento A	 <p>• CF₃COOH</p>	1,65 minutos ¹³ ; 488,2
55	Procedimiento A	 <p>• CF₃COOH</p>	1,65 minutos ¹³ ; 482,1
56	Procedimiento A	 <p>• CF₃COOH</p>	1,63 minutos ¹³ ; 485,1
57 (solo por referencia)	Ejemplo 10; C2		7,97-7,92 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,32-5,20 (m, 2H), 4,02 (dd, la mitad del patrón ABX, J=12,4, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (dd, la mitad del patrón ABX, J=12,5, 6,8 Hz, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,57-3,41 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,94-1,73 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua); 348,9
58 (solo por referencia)	Ejemplo 10; C2		8,46 (s, 1H), 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,32-5,22 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,93-3,73 (m, 3H), 3,63-3,45 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10-1,87 (m, 4H); 430,1

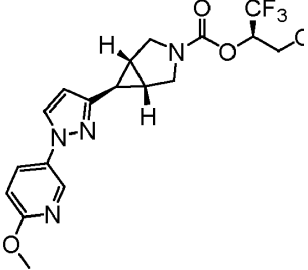
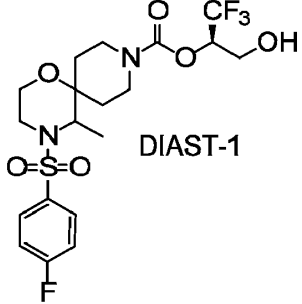
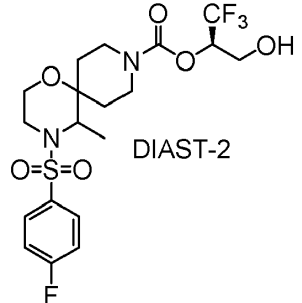
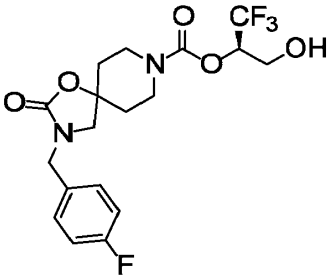
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
59	Ejemplo 13; C23 , C2		7,72 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 3H), 3,80 (dd, <i>J</i> =5,0, 4,8 Hz, 2H), 3,32-3,13 (m, 2H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,89-2,73 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,6-1,44 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua); 523,1 [M+Na ⁺]
60	Ejemplo 13; C23 , C2		7,82 (dd, <i>J</i> =6,6, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (ddd, <i>J</i> =8,6, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> =8,5, 8,4 Hz, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 3H), 3,81 (dd, <i>J</i> =5,0, 4,9 Hz, 2H), 3,31-3,13 (m, 2H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,6-1,45 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua); 527,1 [M+Na ⁺]
61 (solo por referencia)	Ejemplo 10; C2		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,73 (br s, 1H), 7,34 (br s, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 5,27-5,19 (m, 1H), 3,89 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12,4, 3,8 Hz, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,79 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12,4, 6,6 Hz, 1H), 3,60-3,44 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 2H), 363,0
62 (solo por referencia)	Ejemplo 13 ¹⁴ ; C2		7,84-7,77 (m, 2H), 7,23 (dd, <i>J</i> =8,7, 8,5 Hz, 2H), 5,31-5,20 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,88 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12,5, 7 Hz, 1H), 2,96-2,78 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,30-1,15 (m, 2H); 443,1
63 (solo por referencia)	Ejemplo 10; C2		8,33-8,30 (m, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,83-3,54 (m, 4H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,09-1,87 (m, 3H); 437,0

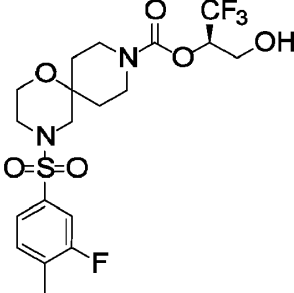
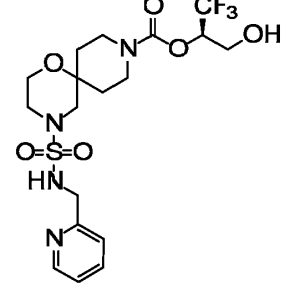
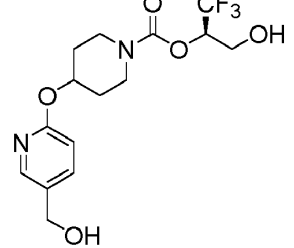
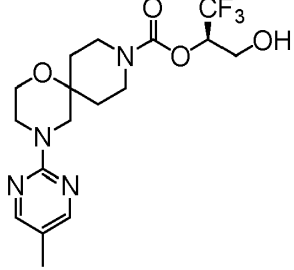
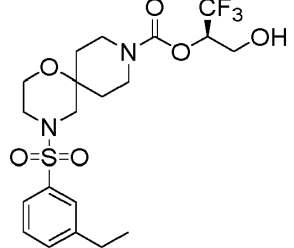
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
64 (solo por referencia)	Ejemplo 10 ¹⁵ ; C2		8,21 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> =5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,41 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 5,39-5,31 (m, 1H), 5,31-5,24 (m, 1H), 4,03 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12, 3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92-3,76 (m, 2H), 3,90 (dd, <i>J</i> =13, 7 Hz, 1H), 3,59-3,42 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H); 415,1
65 (solo por referencia)	Ejemplo 10 ¹⁶ ; C2		7,65 (dd, <i>J</i> =7,9, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 5,37-5,24 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,93-3,69 (m, 3H), 3,62-3,45 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H); 415,1
66	C31 ¹⁷		3,22 minutos ¹⁸ ; 495
67	Ejemplo 7 ¹⁹ ; C31		7,42-7,30 (m, 5H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,92-3,77 (m, 3H), 3,71 (dd, <i>J</i> =4,9, 4,8 Hz, 2H), 3,31-3,09 (m, 4H), 2,95 (br s, 2H), 2,44-2,30 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,53-1,36 (m, 2H); 481,9
68	Ejemplo 7 ²⁰ ; C31		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,73 (br cuarteto AB, <i>J</i> _{AB} =8,5 Hz, <i>A</i> _{AB} =22,4 Hz, 4H), 5,33-5,24 (m, 1H), 3,92-3,73 (m, 7H), 3,3-3,14 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 2H); 477,5

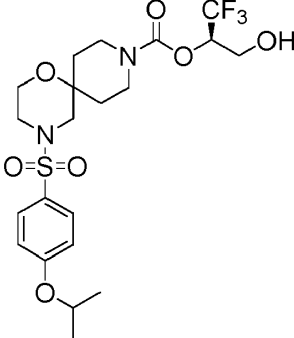
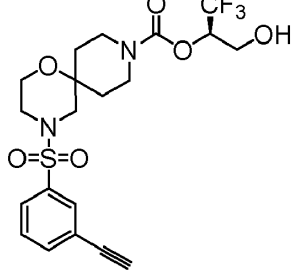
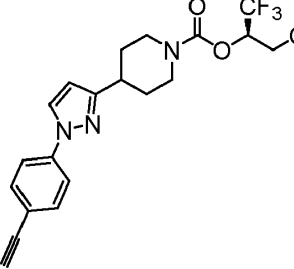
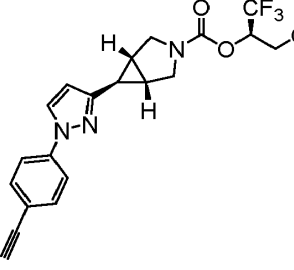
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
69	Ejemplo 3; C6 , C17		Por análisis de ¹ H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. 8,39 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,71 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,9 Hz, 1H), [6,20 (d, J=2,3 Hz) y 6,19 (d, J=2,3 Hz), total 1H], 5,31-5,21 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92-3,81 (m, 3H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H); 413,0
70	Ejemplo 18 ^{21,22} ; C2		Por análisis de ¹ H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. 7,84-7,76 (m, 2H), 7,20 (br dd, J=8,5, 8,5 Hz, 2H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,04-3,63 (m, 7H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,31-2,96 (m, 3H), 2,59-2,47 (m, 1H), 1,62-1,23 (m, 4H), 1,04-0,91 (m, 3H); 485,0
71	Ejemplo 18 ^{21,22} ; C2		Por análisis de ¹ H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. 7,84-7,76 (m, 2H), 7,21 (br dd, J=8,8, 8,3 Hz, 2H), 5,31-5,19 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,94-3,63 (m, 6H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,32-2,99 (m, 3H), 2,60-2,43 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,48-1,34 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 3H); 485,0
72	Ejemplo 13 ^{23,24} ; C2		¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,32 (br dd, J=8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,19 (br dd, J=9,0, 8,8 Hz, 2H), 5,26-5,17 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 3H), 3,38-3,24 (m, 2H, supuesto; oscurecido por el pico de agua), 3,24-3,20 (m, 2H), 1,86-1,63 (m, 4H); 421,2

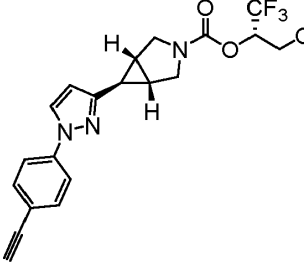
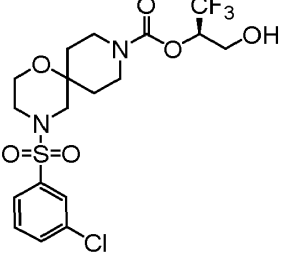
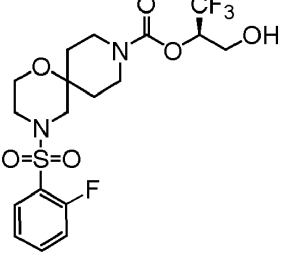
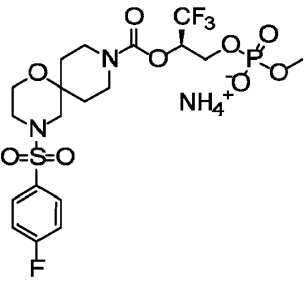
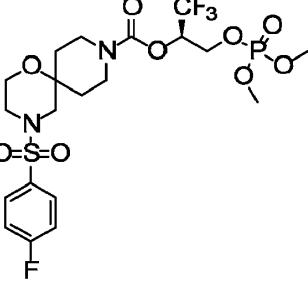
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
73	C31 ²⁵		3,20 minutos ²⁶ ; 485
74	Ejemplo 7 ²⁷ ; C31		8,59-8,54 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 5,75 (br t, J=5 Hz, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,37 (d, J=5,0 Hz, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 3H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,30-3,11 (m, 4H), 3,04-2,98 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,52-1,33 (m, 2H); 483,0
75 (solo por referencia)	Ejemplo 26; C2		1,72 minutos ¹³ ; 365,1
76	Ejemplo 27; C31		8,15 (s, 2H), 5,31-5,19 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,91-3,72 (m, 7H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,56-2,37 (br s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H); 405,0
77	C31 ¹⁷		3,26 minutos ²⁶ ; 481

(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
78	C31 ¹⁷		3,30 minutos ²⁶ ; 511
79	Ejemplo 68; C31		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,83 (br s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,62 (dd, J=7,9, 7,7 Hz, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 3,92-3,76 (m, 6H), 3,75 (s, 1H), 3,29-3,14 (m, 2H), 3,05-2,94 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 2H); 477,5
80 (solo por referencia)	Ejemplo 13 ²⁸ ; C2		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,14 (br s, 1H), 7,63 (AB quartet, J _{AB} =7,7 Hz, A _{VAB} =66,8 Hz, 4H), 6,40 (br s, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,89 (dd, la mitad del patrón ABX, J=12,4, 3,7 Hz, 1H), 3,79 (dd, la mitad del patrón ABX, J=12,3, 6,9 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,18-2,93 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 2H); 408,2
81	Ejemplo 3; C6 , C17		7,84-7,80 (m, 1H), 7,58 (br cuarteto AB, J _{AB} =8,3 Hz, Δ _{VAB} =21,3 Hz, 4H), 6,24-6,19 (m, 1H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 3H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H); 406,0

(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
82	Ejemplo 3 ²⁹ ; C6		7,82 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,58 (br cuarteto AB, <i>J</i> _{AB} =8,6 Hz, Δ _{vAB} =21,2 Hz, 4H), 6,24-6,19 (m, 1H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 3H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H); 406,0
83	Ejemplo 6; C23 , C2		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,81-7,77 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,63 (dd, componente del sistema ABC, <i>J</i> =7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 3,92-3,74 (m, 6H), 3,3-3,12 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H); 486,9
84	C31 ²⁵		3,00 minutos ²⁶ ; 471
85	6 ^{30,31}		Se presume que es una mezcla de diastereómeros alrededor del átomo de fósforo.; ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,88-7,81 (m, 2H), 7,37 (br d, <i>J</i> =9,0, 8,6 Hz, 2H), 5,53-5,43 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,94-3,76 (m, 2H), 3,79 (dd, <i>J</i> =5,1, 4,9 Hz, 2H), 3,62-3,52 (m, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,67-1,44 (m, 2H); 565,3
86	6 ^{30,31}		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD), picos característicos: δ 7,87-7,81 (m, 2H), 7,37 (dd, <i>J</i> =8,7, 8,7 Hz, 2H), 5,59-5,50 (m, 1H), 4,48-4,31 (m, 2H), 3,93-3,73 (m, 8H), 3,3-3,15 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H); 579,3

1. El 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol se convirtió en 3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol utilizando el procedimiento descrito para la síntesis de **C59** de **C58** en los Ejemplos 19, 20 y 21.
- 5 2. La reacción de 4-[4-(piperidin-4-il) pirimidin-2-il]morfolina, sal de clorhidrato con bis(triclorometil)carbonato y 3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (véase la nota 1 al pie de página) en presencia de N,N-diisopropiletilamina proporcionó 4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]piperidin-1-carboxilato de 3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo. Este material se desililó mediante tratamiento con ácido acético en una mezcla de agua y tetrahidrofurano para producir el Ejemplo 35.
- 10 3. El examen de las constantes de acoplamiento en los espectros de RMN de rel-(2S,3R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol y rel-(2R,3R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol permitió la asignación tentativa del material de partida utilizado para el Ejemplo 36 como el isómero rel-(2S,3R).
4. La reacción de **C19** con bis(triclorometil)carbonato y rel-(2S,3R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diol en presencia de N,N-diisopropiletilamina proporcionó el Ejemplo 36.
- 15 5. La alquilación de **C6** con 2-(clorometil)piridina en presencia de hidróxido de potasio en acetona proporcionó el necesario tert-butil(1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato.
6. La reacción de **C13** con metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio, a temperatura elevada en N,N-dimetilformamida, proporcionó el 4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il] piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.
- 20 7. El reactivo de carbonato empleado en este caso fue 1-(((3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi] carbonil)oxi)pirrolidin-2,5-diona, preparada a partir de 3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (véase la nota 1 al pie de página) utilizando el procedimiento general descrito para la síntesis de **C17** en el Ejemplo 3.
- 25 8. Se convirtió 2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de tert-butilo en 9-((2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-il) 2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2,9-dicarboxilato de 2-tert-butilo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C29** en el Ejemplo 6. El tratamiento con ácido trifluoroacético eliminó ambos grupos protectores, proporcionando 2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, que luego se sometió a aminación reductora con 4-fluorobenzaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio para producir el Ejemplo 41.
- 30 9. La reacción de **C23** con 4-fluorobenzaldehído en presencia de 1H-benzotriazol y ácido acético proporcionó la imina correspondiente; el tratamiento in situ con bromuro de metilmagnesio proporcionó entonces el 4-[1-(4-fluorofenil) etil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo requerido. El ejemplo 43 es una mezcla diastereoisomérica, con ambas estereoquímicas presentes en el grupo metilo.
- 35 10. La separación del Ejemplo 43 en sus diastereómeros componentes se efectuó mediante cromatografía de fluidos supercríticos [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 μ m; Fase móvil: dióxido de carbono 4:1: (hidróxido de amonio al 0,1 % en etanol)]. El primer diastereoisómero que eluyó fue el Ejemplo 44 y el segundo diastereoisómero que eluyó fue el Ejemplo 45.
- 40 11. En este caso, se hizo reaccionar 1-oxa-6-azaespiro[2,5] octano-6-carboxilato de tert-butilo con tetrahidro-2H-piran-4-amina, y el tert-butil 4-hidroxi-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)metil]piperidin-1-carboxilato resultante se N-alkiló con 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en presencia de carbonato de potasio; esto proporcionó el 4-[[4-fluorobencil] (tetrahidro-2H-piran-4-il)amino] metil]-4-hidroxi piperidin-1-carboxilato de tert-butilo requerido.
- 45 12. Se sintetizó 4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo mediante aminación reductora de tetrahidro-4H-piran-4-ona con 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo, utilizando sulfato de magnesio y sílica gel seguido de triacetoxiborohidruro de sodio.
13. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % B, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.
14. Se hizo reaccionar 4-[[4-fluorofenil]sulfonil]amino}metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo intermedio con yodometano y carbonato de potasio para proporcionar 4-[[4-fluorofenil]sulfonilo}(metil)amino}metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.
- 50 15. La 2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il) piridina requerida se preparó mediante una reacción de Suzuki entre 2-cloro-4-yodopiridina y 1-metil-5-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, mediado a través de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II).

16. La reacción de Suzuki de 2-bromo-6-cloropiridina y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, mediada a través de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), proporcionó 2-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridina.
- 5 17. El ácido sulfónico requerido se preparó a partir del correspondiente compuesto de bromo mediante reacción con una mezcla de disulfito de potasio, acetato de paladio (II), trifenilfosfina, bromuro de tetraetilamonio, formiato de sodio y 1,10-fenantrolina en N,N-dimetilformamida a temperatura elevada. El ácido sulfónico se enfrió hasta 0 °C, se trató con **C31** y N-clorosuccinimida y se agitó a 30 °C durante 1 hora. La sulfonamida resultante se desprotegió mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el producto del Ejemplo.
- 10 18. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo; Gradiente: 10 % a 100 % B durante 4,0 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.
19. Se utilizó N-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida como reactivo de sulfonilación en este caso, en una mezcla de trietilamina y acetonitrilo.
- 15 20. La reacción de **C31** y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo proporcionó 4-[(4-bromofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo, que luego se convirtió en 4-[(4-[(trimetilsilil)etnil]fenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo por reacción con etnil(trimetil)silano, yoduro de cobre (I) y [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II). La desililación se realizó mediante tratamiento con carbonato de potasio y metanol para proporcionar 4-[(4-etnilfenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo; la desprotección final usando ácido trifluoroacético proporcionó el Ejemplo 68.
- 20 21. La reacción del 4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo con nitroetano y trietilamina proporcionó 4-hidroxi-4-(1-nitroetil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo, que se hidrogenó para producir 4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato. Este material se trató con cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo y carbonato de potasio, seguido de 1,2-dibromoetano, para proporcionar el intermedio de 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo requerido.
- 25 22. La separación para proporcionar los diastereómeros de los Ejemplos 70 y 71 se efectuó mediante cromatografía de fluidos supercríticos [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: 2-propanol; Gradiente: 25 % a 100 % B]. El primer diastereoisómero que eluyó fue el Ejemplo 70 y el segundo diastereoisómero que eluyó fue el Ejemplo 71.
- 30 23. Se trató 2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo con hidruro de sodio y 1-(clorometil)-4-fluorobenceno para producir 3-(4-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo; la desprotección con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano proporcionó la 3-(4-fluorobencil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona requerida.
- 35 24. En este caso, la desprotección final se efectuó con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, en lugar de ácido trifluoroacético.
25. Se dejó reaccionar el compuesto **C31** con el cloruro de sulfonilo y trietilamina apropiados; la sulfonamida resultante se desprotegió con ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el producto del Ejemplo.
- 40 26. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo; Gradiente: 1 % a 5 % de B durante 0,6 minutos; Del 5 % al 100 % de B durante 3,4 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.
- 45 27. Se añadió lentamente 2-bromoetanol a una solución de isocianato de clorosulfonilo en diclorometano a 0 °C. Después de una hora, se añadió lentamente una mezcla de 1-(piridin-2-il)metanamina y trietilamina a la mezcla de reacción a 0 °C. La eliminación del disolvente proporcionó 2-oxoN-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida, que se utilizó como reactivo de sulfonilación en este caso, en una mezcla de trietilamina y acetonitrilo.
- 50 28. El 4-[1-(4-etnilfenil)-1H-pirazol-3-il] piperidin-1-carboxilato de tert-butilo requerido se preparó de la siguiente manera: 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo se convirtió en 4-[1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-il] piperidin-1-carboxilato de tert-butilo usando los procedimientos descritos para la síntesis de **C18** a partir de **C4** que se encuentran en los Ejemplos 1 y 3. La reacción con etnil(trimetil)silano, yoduro de cobre (I) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), seguido de la eliminación del grupo sililo mediante tratamiento con carbonato de potasio en metanol, proporcionando 4-[1-(4-etnilfenil)-1H-pirazol-3-il] piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.
29. En este caso, se utilizó el enantiómero de **C1**; esto se puede preparar de manera similar, mediante el uso de (2S)-2-(trifluorometil)oxirano en lugar de (2R)-2-(trifluorometil)oxirano.

30. Se trató una solución a 0 °C de 6 en acetonitrilo con 5 equivalentes de tetracloruro de difosforilo; después de una a dos horas a 0 °C, se añadió el alcohol apropiado (40 equivalentes), generando una mezcla de los ésteres de mono- y di-alkil fosfato.

5 31. Se utilizó HPLC en fase reversa para separar los ésteres de fosfato de monometilo y dimetilo. Columna: Phenomenex Gemini NX C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua; Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: 50 % a 100 % B. El primer producto de elución fue el Ejemplo 85 y el segundo producto de elución fue el Ejemplo 86.

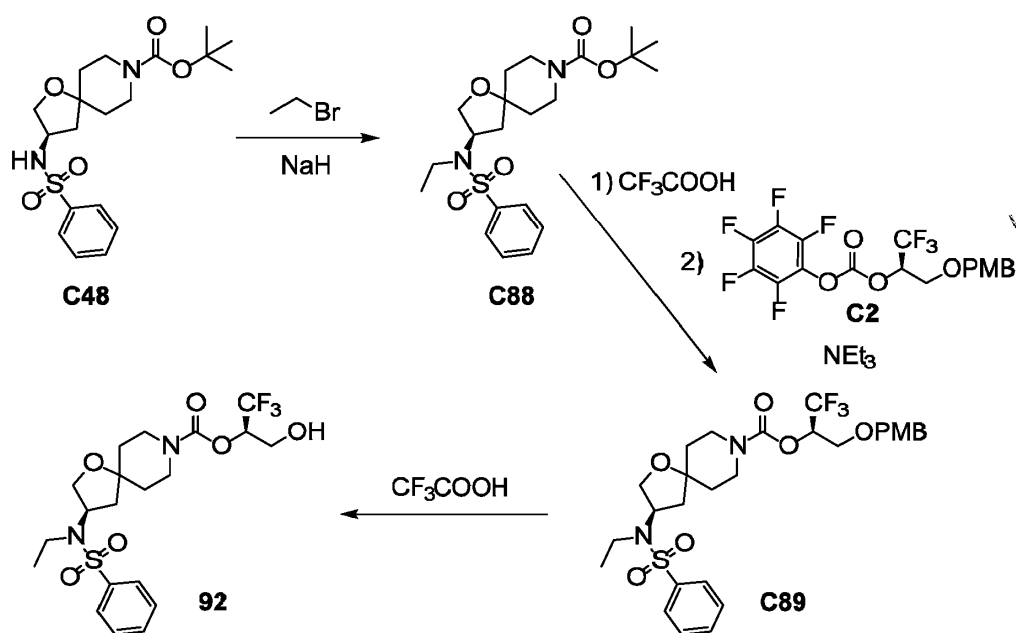
10 32. Se utilizó HPLC en fase reversa para separar los ésteres de fosfato de monoetilo y dietilo. Columna: Phenomenex Gemini NX C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua; Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: 50 % a 100 % B. El primer producto de elución fue el Ejemplo 87 y el segundo producto de elución fue el Ejemplo 88.

33. En este caso, se utilizó 2-(dimetilamino)etanol en lugar de metanol. El producto se purificó usando HPLC en fase reversa (Columna: Phenomenex Luna C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: 50 % a 100 % B).

15 34. En este caso, se utilizó cloruro de 2-hidroxi-N,N,N-trimetiletanaminio en lugar de metanol.

Ejemplo 92

(3R)-3-[etil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C88) de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (92)



20 **Etapa 1. Síntesis de (3R)-3-[etil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C88).**

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 15 mg, 0,38 mmol) a una solución a 0 °C de C48 (50,0 mg, 0,126 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos, se añadió una solución de bromoetano (27,5 mg, 0,252 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,1 ml) y se dejó en agitación la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas. Subsecuentemente se enfrió hasta 0 °C y se añadió hidruro de sodio adicional (dispersión al 60 % en aceite mineral; 15 mg, 0,38 mmol); se continuó la agitación a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió una solución de bromoetano (20 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1), proporcionando el producto como una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 40 mg, 94 µmol, 75 %. LCMS *m/z* 447,2 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (br d, *J*= 7 Hz, 2H), 7,58 (br d, *J*= 7,4, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (br dd, *J*= 7,9, 7,2 Hz, 2H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,80 (dd, *J*= 9,8, 7,6 Hz, 1H), 3,66-3,5 (m, 2H), 3,50 (dd, *J*= 9,9, 6,2 Hz, 1H), 3,28-3,10 (m, 4 H), 1,94 (dd, *J*= 13,2, 8,8 Hz, 1 H), 1,63-1,53 (m, 3 H), 1,47 (dd, *J*= 13,3, 8,0 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,42-1,33 (m, 1 H), 1,30 (t, *J*= 7,0 Hz, 3 H).

25

30

35

Etapa 2. Síntesis de (3R)-3-[etil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C89).

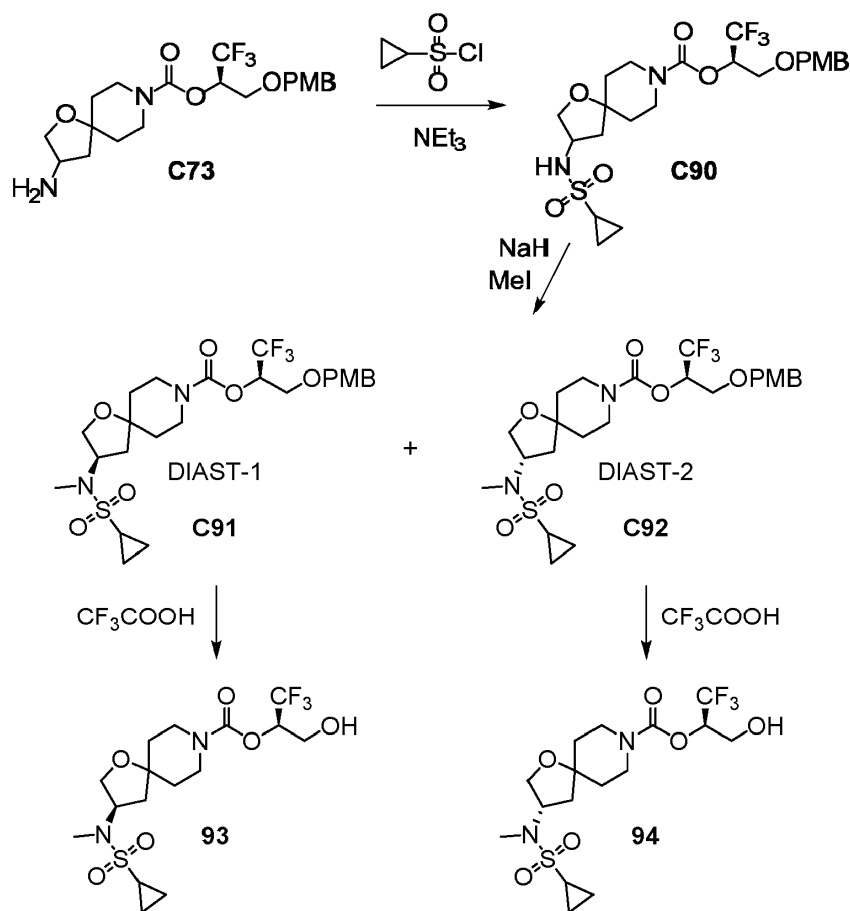
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a una solución a 0 °C de **C88** (39,0 mg, 91,9 µmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. La eliminación de los volátiles bajo presión reducida proporcionó N-etil-N-[(3R)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-il]bencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato, como una goma de color amarillo, LCMS m/z 325,1 [M+H]⁺. Este material se disolvió en acetonitrilo (1 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con **C2** (solución de reacción en acetonitrilo que contenía 0,11 mmol) y trietilamina (73,3 mg, 0,724 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 20 °C durante 16 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto como una goma incolora. Rendimiento: 35 mg, 58 µmol, 63 %. LCMS m/z 623,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84-7,80 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,23 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,52-5,40 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 4,49 (cuarteto AB, se ensancha el doblete en el campo superior, J_{AB} = 11,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 28,4 Hz, 2H), 3,88-3,62 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,36-3,10 (m, 4H), 1,93 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,7-1,55 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,50 (dd, J = 13,2, 8,1 Hz, 1H), 1,39 (ddd, J = 13,5, 11,2, 4,3 Hz, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

Etapa 3. Síntesis de (3R)-3-[etil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (92).

A una suspensión a 0 °C de **C89** (35 mg, 58 µmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 1 hora, después de lo cual se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (30 ml), mientras que la mezcla de color violeta se volvió incolora. Luego se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando HPLC en fase reversa (Columna: Agela Durashell, 5 µm; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 44 % a 84 % B), para producir el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 7,5 mg, 16 µmol, 28 %. LCMS m/z 481,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (br d, J = 8 Hz, 2H), 7,60 (br d, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,52 (br d, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 5,30-5,17 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,91-3,69 (m, 4H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,39-3,09 (m, 4H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,7-1,6 (m, 2H, supuesto; en gran parte oscurecido por el pico de agua), 1,57-1,35 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplos 93 y 94

(3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (93) y (3S)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (94)



Etapa 1. Síntesis de 3-[(ciclopropilosulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C90).

5 Se añadieron cloruro de ciclopropanosulfonilo (650 mg, 4,62 mmol) y trietilamina (1,17 g, 11,6 mmol) a una suspensión a 18 °C de **C73** (1,00 g, 2,31 mmol) en diclorometano (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 12 horas. Una vez que la mezcla de reacción se hubo concentrado al vacío, el residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron usando cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 15 % de metanol en diclorometano), proporcionando el producto como una goma incolora. Rendimiento: 641 mg, 1,19 mmol, 10 52 %. LCMS m/z 559,1 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

Etapa 2. Síntesis de (3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (DIAST-1) (C91) y (3S)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (DIAST-2) (C92).

15 A una solución a 0 °C de **C90** (641 mg, 1,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 95,6 mg, 2,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yodometano (254 mg, 1,79 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 15 °C durante 3 horas, después de lo cual se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para producir una mezcla de **C91** y **C92** como una goma incolora. Rendimiento: 310 mg, 0,563 mmol, 47 %. Los diastereómeros componentes se separaron mediante cromatografía de 20 fluidos supercríticos [Columna: Chiral Technologies Chiralpak IC, 10 μm ; Fase móvil: 40 % (hidróxido de amonio al 0,1 % en 2-propanol) en dióxido de carbono], proporcionando **C91** como primer diastereoisómero eluyente y **C92** como segundo diastereoisómero eluyente, ambos como gomas incoloras. Las estereoquímicas indicadas en las posiciones de las sulfonamidas se asignaron sobre la base de una síntesis quiral de **93** (véase Síntesis alternativa del Ejemplo 25 **93** a continuación).

C91 - Rendimiento: 147 mg, 0,267 mmol, 22 %. LCMS m/z 573,0 [$\text{M}+\text{Na}^+$]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (br d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,88 (br d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,55-5,42 (m, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, $J_{\text{AB}}=11,7$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=29,3$ Hz, 2H), 3,96 (dd, la mitad del patrón ABX, $J=10,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,85 (dd, la mitad del patrón ABX, $J=10,1, 5,2$

Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,8-3,64 (m, 4H), 3,41-3,22 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,26 (tt, $J=8,0, 4,9$ Hz, 1 H), 2,11-1,97 (m, 1 H), 1,85-1,64 (m, 4 H), 1,45 (ddd, $J=13,7, 11,2, 4,4$ Hz, 1 H), 1,21-1,15 (m, 2H), 1,03- 0,97 (m, 2H).

5 **C92** - Rendimiento: 155 mg, 0,282 mmol, 24 %. LCMS m/z 573,0 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 7,25 (br d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,88 (br d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,54-5,43 (m, 1H), 4,73- 4,63 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, se ensancha el campo ascendente d, $J_{AB}=11,9$ Hz, $Av_{AB}=29,0$ Hz, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79-3,64 (m, 3H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,26 (tt, $J=8, 5$ Hz, 1H), 2,14-1,95 (m, 1H), 1,84-1,7 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,21-1,15 (m, 2H), 1,03-0,97 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de (3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (93).

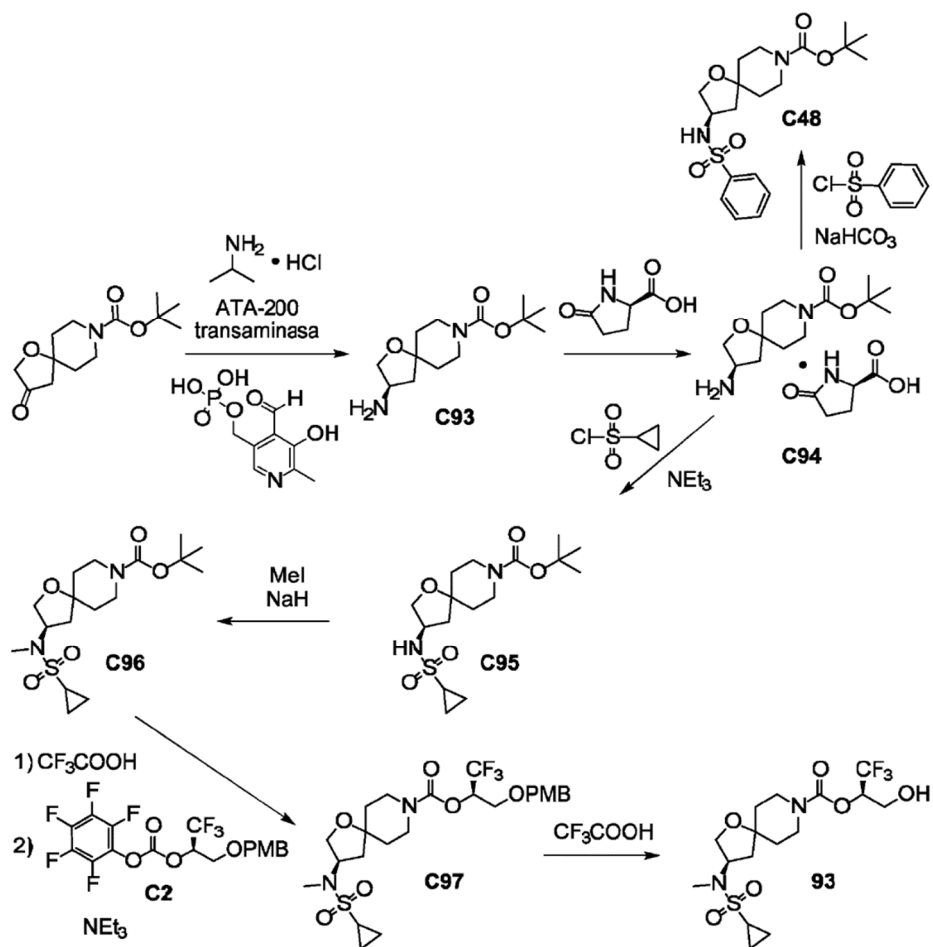
10 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución a 0 °C de **C91** (147 mg, 0,267 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 1 hora, después de lo cual se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml), mientras que la mezcla de color violeta se volvió incolora. La mezcla resultante se extrajo secuencialmente con diclorometano (20 ml) y acetato de etilo (2 x 20 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía
15 sobre sílica gel (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 70 % en éter de petróleo) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 49,7 mg, 0,115 mmol, 43 %. LCMS m/z 431,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,32-5,20 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,94-3,75 (m, 4H), 3,46-3,24 (m, 2H), 2,89 (s, 3 H), 2,39-2,21 (m, 1 H), 2,26 (tt, $J=8,0, 4,9$ Hz, 1 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,86-1,69 (m, 4 H), 1,56-1,41 (m, 1 H), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 2H).

20 **Etapa 4. Síntesis de (3S)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo(94).**

La conversión de **C92** en el producto se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **93** a partir de **C91**. El producto se aisló como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 63 mg, 0,15 mmol, 53 %. LCMS m/z 431,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,31-5,20 (m, 1 H), 4,74-4,64 (m, 1 H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,92-3,71 (m, 4 H),
25 3,42-3,20 (m, 2H), 2,89 (s, 3 H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,08 (dd, $J=13,3, 9,0$ Hz, 1 H), 1,86-1,67 (m, 3 H), 1,81 (dd, $J=13,6, 7,0$ Hz, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 2H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 93

30 **(3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (93)**



Etapla 1. Síntesis de (3R)-3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C93).

Se preparó una solución tampón de pH 8,0 que contenía fosfato de potasio acuoso 0,1 M y cloruro de magnesio 2 mM. Se preparó una solución madre de sustrato de la siguiente manera: se disolvió 3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (18,0 g, 70,5 mmol) en agua que contenía 4 % de dimetilsulfóxido (14,4 ml). Se requirió calentamiento y agitación para la disolución, y la solución resultante se mantuvo a 40 °C. Se añadió propan-2-amina, sal de hidrocloreuro (16,8 g, 176 mmol) a una mezcla de piridoxal 5'-fosfato monohidrato (1,87 g, 7,05 mmol) y tampón de pH 8,0 (300 ml). El pH resultante fue de aproximadamente 6,5; el pH se ajustó a 8 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (6 M; aproximadamente 4 ml). La solución madre del sustrato se añadió mediante una jeringa, en porciones de 5 ml, lo que dio como resultado una suspensión, todavía a pH 8. La transaminasa Codex® ATA-200 (lote # 11099; 1,4 g) se disolvió casi por completo en tampón de pH 8 (20 ml) y se vertió en la mezcla de reacción. Se utilizó tampón de pH 8 adicional (25,6 ml) para asegurar la transferencia completa de la enzima. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C con un barrido de nitrógeno (32 ml/minuto) a través de una aguja colocada aproximadamente a 0,5 cm por encima de la superficie de reacción. Debido a las dificultades de agitación, se aplicó vacío (220 Torr, 300 mbar) después de 3 horas, para eliminar la acetona generada por la reacción de transaminación. Los sólidos suspendidos se rompieron manualmente, lo que mejoró la agitación de la mezcla de reacción. Después de 26 horas, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico acuoso (6 M, 5 ml), para llevar el pH de 8 a 6,5. Después de la adición de acetato de etilo (200 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos y luego se filtró a través de tierra de diatomeas (43 g; este coadyuvante de filtración se había suspendido en agua antes de introducirlo en el embudo de filtración). A continuación, se eliminó el agua, proporcionando un lecho empacado apretadamente). La almohadilla del filtro se lavó secuencialmente con agua (120 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la capa acuosa de los filtrados combinados se ajustó a pH 9 - 9,5 con una solución acuosa de hidróxido de potasio (6 M; aproximadamente 10 ml). Después, la capa acuosa se trató con diclorometano (200 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 5 minutos antes de filtrarse a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla del filtro se lavó con diclorometano (100 ml) y la capa acuosa de los filtrados combinados se extrajo dos veces con diclorometano, de la misma manera que se describió anteriormente, con ajuste del pH a 9-10 (esto requirió aproximadamente 2 ml de la solución acuosa de hidróxido de potasio 6 M en ambos casos). Todos los extractos de diclorometano se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio con agitación vigorosa. La filtración y concentración al vacío proporcionó el producto como un sólido de color amarillo aceitoso (14,76 g). Se realizó una cuarta extracción de la misma forma, pero en este caso la capa acuosa se

ajustó a un pH > 10. El producto obtenido de esta extracción fue un sólido blanco (1,9 g). Rendimiento combinado: 16,61 g, 64,79 mmol, 92 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (dd, J= 9,0, 5,6 Hz, 1 H), 3,69-3,63 (m, 1 H), 3,62-3,52 (m, 3 H), 3,38-3,27 (m, 2H), 2,6-2,2 (v br s, 2H), 2,07 (dd, J= 13,0, 7,6 Hz, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9 H).

5 **Etapa 2. Síntesis de tert-butil(3R)-3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato, sal de (2R)-5-oxopirrolidin-2-carboxilato (C94).**

Se calentó una solución de **C93** (16,61 g, 64,79 mmol) en etanol (400 ml) a 63 °C y se trató en porciones con ácido (2R)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (7,78 g, 60,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se retiró del baño calefactor y se dejó enfriar durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 12 °C en un baño de hielo y se filtró. Los sólidos recolectados se lavaron con etanol frío (2 x 50 ml) y luego con éter dietílico (100 ml), proporcionando el producto como un sólido de color amarillo pálido (19,2 g). Los filtrados combinados se concentraron al vacío, con la eliminación de aproximadamente 400 ml de disolventes. Se formó una delgada línea de sólido alrededor de la superficie interna del matraz. Esto se arremolinó de nuevo en los disolventes restantes; se añadió éter dietílico (100 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo con agitación. Después de aproximadamente 15 minutos, la mezcla se filtró y los sólidos recolectados se lavaron con éter dietílico (100 ml), proporcionando un producto adicional en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g). Rendimiento combinado: 20,7 g, 53,7 mmol, 89 %. ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 4,16 (dd, J= 8,9, 5,9 Hz, 1 H), 4,11 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 10,4, 5,8 Hz, 1 H), 4,09-4,03 (m, 1 H), 3,93 (dd, J= 10,3, 3,1 Hz, 1H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,46-3,30 (m, 2H), 2,53-2,36 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,85 (dd, J= 14,1, 4,6 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,59 (ddd, la mitad del patrón ABXY, J= 18, 9, 4,5 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H).

20 **Conversión de C94 en C48, para la evaluación de la estereoquímica absoluta**

Una pequeña muestra de **C94** se derivatizó mediante reacción con cloruro de bencenosulfonilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio durante 1 hora a 40 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se eliminó del extracto bajo una corriente de nitrógeno. El análisis cromatográfico de fluidos supercríticos (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: metanol; Gradiente: 5 % a 60 % B) reveló que el producto tenía un exceso enantiomérico de > 99 %. La inyección bajo las mismas condiciones de las muestras de **C48** y **C49** estableció que el producto de derivación era idéntico a **C48**, cuya configuración absoluta se determinó mediante análisis cristalográfico de rayos X (véase más arriba).

30 **Etapa 3. Síntesis de (3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C95).**

Se añadieron cloruro de ciclopropanosulfonilo (56,8 mg, 0,404 mmol) y trietilamina (136 mg, 1,34 mmol) a una suspensión de **C94** (100 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (1 ml) a 16 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 14 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se combinó con material de una reacción similar realizada usando **C94** (30 mg, 78 µmol). La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto como una goma de color amarillo. Rendimiento: 90 mg, 0,25 mmol, 74 %. LCMS *m/z* 383,3 [M+Na⁺].

40 **Etapa 4. Síntesis de (3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C96).**

A una suspensión a 0 °C de **C95** (90 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 20 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yodometano (53,2 mg, 0,375 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 horas. Luego se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 78 mg, 0,21 mmol, 84 %. LCMS *m/z* 397,3 [M+Na⁺].

45 **Etapa 5. Síntesis de (3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C97).**

La conversión de **C96** en el producto se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C89** a partir de **C88** en el Ejemplo 92. El producto se obtuvo como una goma incolora. Rendimiento: 67 mg, 0,12 mmol, 57 %. LCMS *m/z* 573,0 [M+Na⁺].

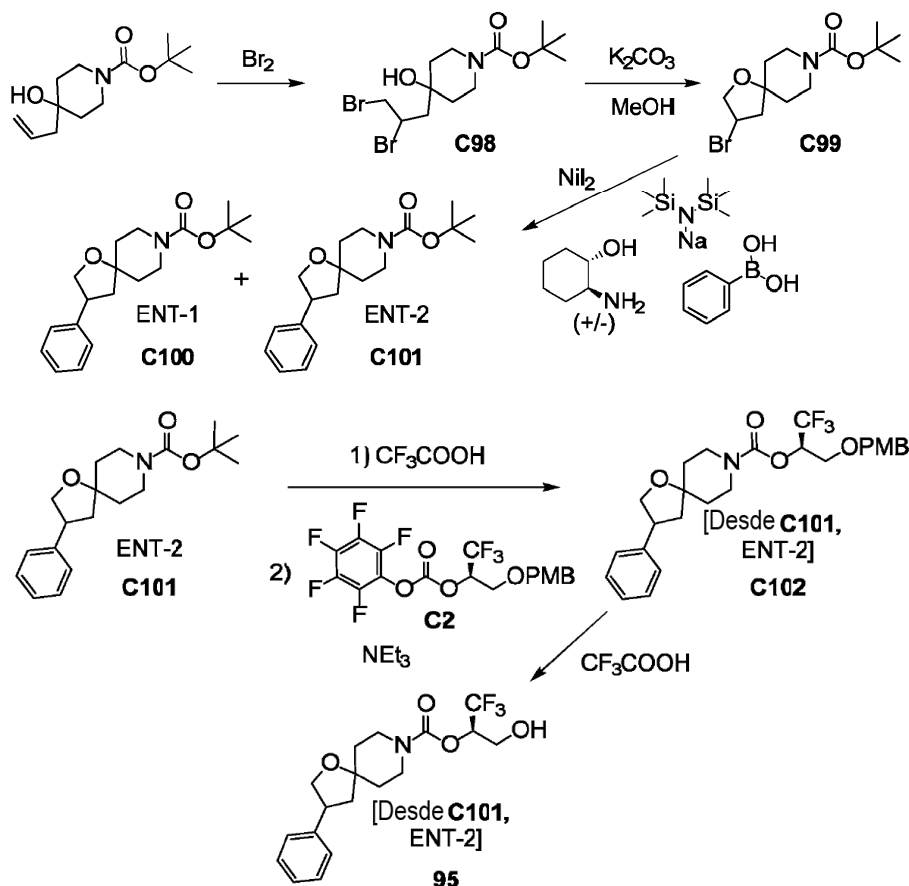
50 **Etapa 6. Síntesis de (3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-ilo (93).**

La conversión de **C97** (67 mg, 0,12 mmol) en el producto se llevó a cabo utilizando el procedimiento descrito para la síntesis de **93** a partir de **C91** en el Ejemplo 93. En este caso, la purificación se llevó a cabo utilizando HPLC en fase reversa (columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 35 % a 55 % B), dando el producto como una goma de color marrón. Rendimiento: 10,0 mg, 23,2 µmol, 19 %. LCMS *m/z* 431,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32-5,20 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,04-

3,93 (m, 2H), 3,93-3,74 (m, 4H), 3,46-3,24 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,55-2,25 (v br s, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,56-1,41 (m, 1 H), 1,22-1,14 (m,2H), 1,04-0,96 (m,2H).

Ejemplo 95

5 **3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C101, ENT-2] (95)**



Etapa 1. Síntesis de 4-(2,3-dibromopropil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (C98).

10 Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes idénticos. Una solución de 4-hidroxi-4-(prop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (209 g, 0,866 mol) en diclorometano (1,2 l) se enfrió en un baño de agua fría. Se añadió una solución de bromo (152 g, 0,951 mol) en diclorometano (250 ml) a una tasa tal que el color de la mezcla de reacción no se volvió intenso. Al finalizar la adición, se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa que contenía tiosulfato de sodio y bicarbonato de sodio y se continuó agitando hasta que la mezcla se hubo decolorado por completo. En este punto, se combinaron los dos lotes. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 400 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para producir el producto en forma de goma de color rojo. Rendimiento: 600 g, 1,5 mol, 87 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,43-4,33 (m, 1 H), 3,96-3,74 (m,2H), 3,91 (dd, J= 10,3, 4,0 Hz, 1 H), 3,66 (dd, J= 10,0, 9,8 Hz, 1H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,47 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 15,8, 2,8 Hz, 1H), 2,13 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 15,7, 8,9 Hz, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,47 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 3-bromo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C99).

25 Se añadió carbonato de potasio (119 g, 861 mmol) a una solución enfriada de C98 (230 g, 573 mmol) en metanol (1,5 l) y la mezcla de reacción se agitó de 10 °C a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción cruda se combinó con las mezclas de reacción crudas de dos reacciones similares usando C98 (350 g, 873 mmol; y 20 g, 50 mmol) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el aceite de color rojo resultante se recrystalizó en éter de petróleo (150 ml) a 0 °C para proporcionar un sólido de color amarillo claro (360 g). Este se sometió a cromatografía en sílica gel (eluyente: diclorometano), y el material purificado se recrystalizó en éter de petróleo (120 ml) y se lavó con éter de petróleo (3 x 40 ml) para proporcionar el producto como un sólido blanco (180 g). Las aguas madres de la recrystalización se

concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El material resultante se recrystalizó en éter de petróleo (100 ml) y se lavó con éter de petróleo (3 x 40 ml), proporcionando un producto adicional en forma de un sólido blanco (95 g). Rendimiento combinado: 275 g, 0,859 mol, 57 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,71-4,63 (m, 1 H), 4,12 (dd, J= 10,4, 4,9 Hz, 1 H), 3,90 (dd, J= 10,5, 3,8 Hz, 1 H), 3,52- 3,40 (m, 2H), 3,3-3,15 (m, 2H), 2,41 (dd, J= 14,3, 7,3 Hz, 1H), 2,10 (dd, J= 14,0, 4,0 Hz, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,65 (br ddd, la mitad del patrón ABXY, J= 13, 10, 4 Hz, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo, ENT-1 (C100) y 3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo, ENT-2 (C101).

Una mezcla de **C99** (150 mg, 0,468 mmol), ácido fenilborónico (114 mg, 0,935 mmol), trans-2-aminociclohexanol (10,8 mg, 93,7 μmol) y yoduro de níquel (II) (29,3 mg, 93,7 μmol) en 2-propanol (3 ml, previamente secado sobre tamices moleculares) se trató con bis(trimetilsilil) amida de sodio (solución 1 M en tetrahidrofurano; 0,937 ml, 0,937 mmol). A continuación, se tapó el recipiente de reacción, se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 14 horas. La suspensión resultante se combinó con una mezcla de reacción similar realizada usando **C99** (50 mg, 0,16 mmol), se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomáceas y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el producto racémico como un sólido blanco. Rendimiento: 170 mg, 0,536 mmol, 85 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,30 (m, 2H), 7,3-7,21 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 4,23 (dd, J= 8, 8 Hz, 1H), 3,80 (dd, J= 9, 9 Hz, 1H), 3,70-3,47 (m, 3H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,27 (dd, J= 12,5, 8 Hz, 1H), 1,84 (dd, J= 12, 11 Hz, 1H), 1,79-1,67 (m, 3H), 1,64-1,55 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,47 (s, 9H).

Los enantiómeros componentes se separaron usando cromatografía de fluidos supercríticos [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μm; Fase móvil: 35 % (hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol) en dióxido de carbono]. El primer enantiómero que eluyó se asignó como **C100**. Rendimiento: 65 mg, 38 % para la separación. LCMS *m/z* 262,1 [(M -2-metilprop-1-eno)+H]⁺. El segundo enantiómero eluyente se asignó como **C101**. Rendimiento: 70 mg, 41 % para la separación. LCMS *m/z* 262,1 [(M -2-metilprop-1-eno)+H]⁺.

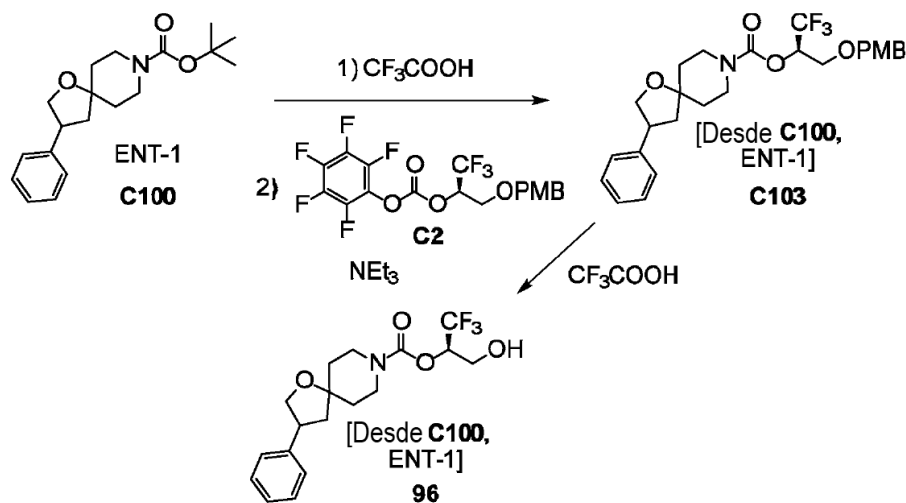
Etapa 4. Síntesis de 3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo [Desde C101, ENT-2] (C102).

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,6 ml) a una solución de **C101** (70,0 mg, 0,220 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar 3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano, sal de trifluoroacetato, como una goma de color amarillo. Este material se disolvió en acetonitrilo (2 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con trietilamina (89,5 mg, 0,884 mmol). Después de que esta solución se hubo agitado durante 30 minutos, se añadió **C2** (solución de reacción en acetonitrilo que contenía 0,221 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílica gel (Eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1), proporcionando el producto como una goma de color amarillo (120 mg). Este material se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS *m/z* 516,1 [M+Na⁺]. Etapa 5. Síntesis de 3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [De **C101**, ENT-2] (**95**).

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución a 0 °C de **C102** (de la etapa anterior; 120 mg, ≤ 0,220 mmol) en diclorometano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílica gel (Eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:1). El material obtenido (40 mg) se purificó luego mediante HPLC en fase reversa (Columna: Daiso C18, 5 μm; Fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 42 % a 72 % B) para proporcionar el producto como una goma incolora. Rendimiento: 10,1 mg, 27,0 μmol, 12 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 373,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,30 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,24 (dd, J= 8,0, 8,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 12,4, 2,9 Hz, 1H), 3,92-3,74 (m, 4H), 3,60-3,35 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,92-1,55 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Ejemplo 96

3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C100, ENT-1] (96)



Etapa 1. Síntesis de 3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo [Desde C100, ENT-1] (C103).

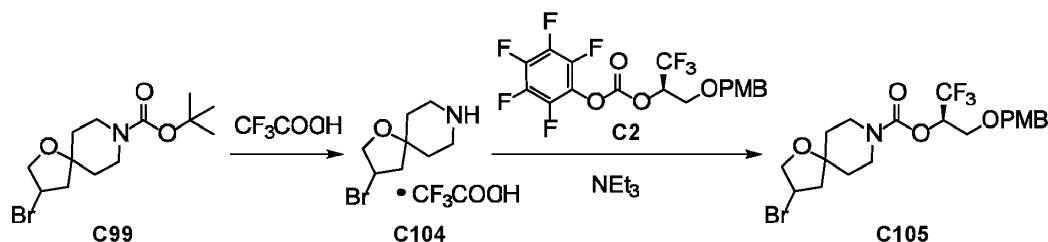
- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una suspensión a 0 °C de C100 (65 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 2 horas, después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar el material desprotegido como una goma de color amarillo. La goma se disolvió en acetonitrilo (1 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con **C2** (solución de reacción en acetonitrilo que contenía 0,24 mmol) y trietilamina (166 mg, 1,64 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 16 horas y luego se trató con **C2** adicional (solución de reacción en acetonitrilo que contenía 0,24 mmol). Se continuó agitando a 18 °C durante 16 horas adicionales. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en sílica gel (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el producto como una goma de color amarillo (101 mg). Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 516,1 $[M+Na]^+$

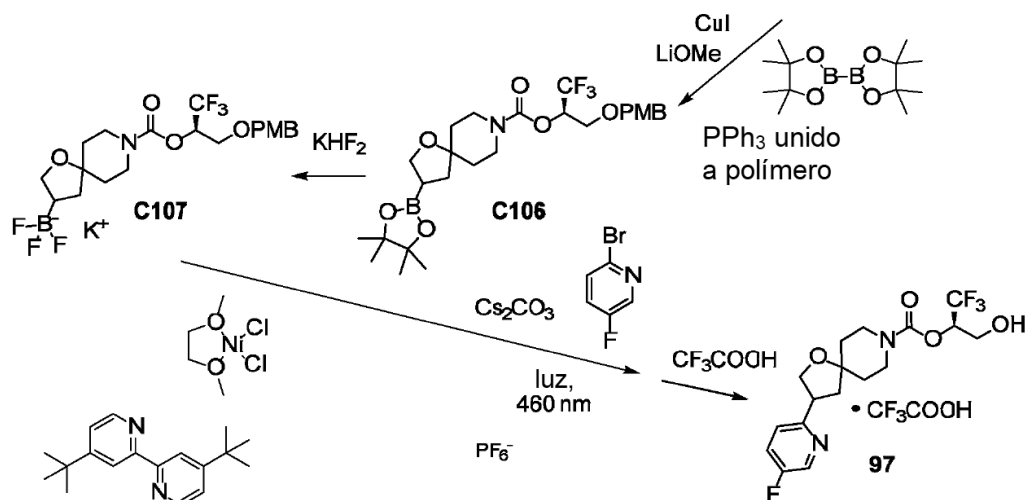
Etapa 2. Síntesis de 3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C100, ENT-1] (96).

- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una suspensión a 0 °C de **C103** (de la etapa anterior; \leq 0,20 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado hasta 0 °C, se añadió lentamente una solución acuosa de bicarbonato de sodio (40 ml) y la mezcla de color violeta se volvió incolora. Se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en sílica gel (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) fue seguida de HPLC en fase reversa (columna: Agela Durashell, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente : 5 % a 95 % B), proporcionando el producto como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 15,2 mg, 40,7 μ mol, 20 % en 2 etapas. LCMS m/z 373,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 3H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,24 (dd, $J=8,3, 7,8$ Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,93-3,74 (m, 4H), 3,60-3,32 (m, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,27 (dd, $J=12,6, 8,3$ Hz, 1H), 1,89-1,6 (m, 4 H), 1,87 (dd, $J=12,0, 10,8$ Hz, 1 H).

Ejemplo 97

3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de trifluoroacetato (97)





Etapa 1. Síntesis de 3-bromo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano, sal de trifluoroacetato (C104).

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (100 ml) a una solución a 0 °C de **C99** (25,0 g, 78,1 mmol) en diclorometano (400 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado a 13 °C durante 15 horas, se concentró al vacío para proporcionar el producto como un aceite de color marrón (30 g). Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4,63-4,55 (m, 1H), 4,20 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 10,5, 4,5 Hz, 1H), 4,04 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 10,5, 3,5 Hz, 1 H), 3,3-3,21 (m, 4 H), 2,50 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 14,6, 7,0 Hz, 1 H), 2,30-2,18 (m,2H), 1,97 (ddd, J= 14, 10, 6,5 Hz, 1 H), 1,91-1,77 (m,2H).

Etapa 2. Síntesis de 3-bromo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C105).

Se añadió trietilamina (39,5 g, 390 mmol) a una solución a 15 °C de **C104** (de la etapa anterior; 30 g, ≤78,1 mmol) en acetonitrilo (400 ml). La solución resultante se agitó a 15 °C durante 1 hora, después de lo cual se enfrió hasta 0 °C y se trató con **C2** [solución de reacción en acetonitrilo (400 ml) que contenía 85,9 mmol]. Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado a 13 °C durante 15 horas, se concentró al vacío y se purificó dos veces mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 9 % en éter de petróleo). Una purificación cromatográfica final sobre sílica gel (Gradiente: 0 % a 9 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 20,3 g, 40,9 mmol, 52 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 519,8 (patrón de isótopos de bromo observado) [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 5,54-5,43 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, el doblete de campo ascendente es ampliado, J_{AB}= 11,7 Hz, Δ_{VAB}= 29,1 Hz,2H), 4,44-4,36 (m, 1 H), 4,19 (dd, J= 10,4, 5,3 Hz, 1 H), 4,07-3,99 (m, 1 H), 3,91-3,63 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,44-3,27 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,81 -1,47 (m, 3 H).

Etapa 3. Síntesis de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C106).

Una mezcla de **C105** (6,50 g, 13,1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (4,99 g, 19,6 mmol), trifenilfosfina unida a polímero (687 mg, 2,62 mmol), metóxido de litio (995 mg, 26,2 mmol) y yoduro de cobre (I) (249 mg, 1,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó de 1 °C hasta 10 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y se filtró; la torta de filtrado se lavó con diclorometano (150 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El aceite resultante se mezcló con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto como una goma de color amarillo pálido. Rendimiento: 7,00 g, 12,9 mmol, 98 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (br d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,88 (br d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,53-5,42 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, J_{AB}= 11,7 Hz, Δ_{VAB}= 27,2 Hz,2H), 4,03 (dd, J= 8,3, 8,2 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,80-3,63 (m, 5 H), 3,45-3,30 (m,2H), 1,98-1,74 (m,2H), 1,72-1,40 (m, 5 H), 1,25 (s, 12 H).

Etapa 4. Síntesis de trifluoro{8-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo)oxi]carbonil}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-il)borato de potasio (1-) (C107).

Se añadió una solución acuosa de hidrogenofluoruro de potasio (4,5 M, 11,5 ml, 51,8 mmol) a una solución a 0 °C de **C106** (7,00 g, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó de 0 °C hasta 5 °C durante 16 horas. La eliminación de los volátiles al vacío proporcionó un aceite espeso, que se extrajo con acetona (4 x 75 ml). Las capas de acetona combinadas se filtraron y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 20 ml,

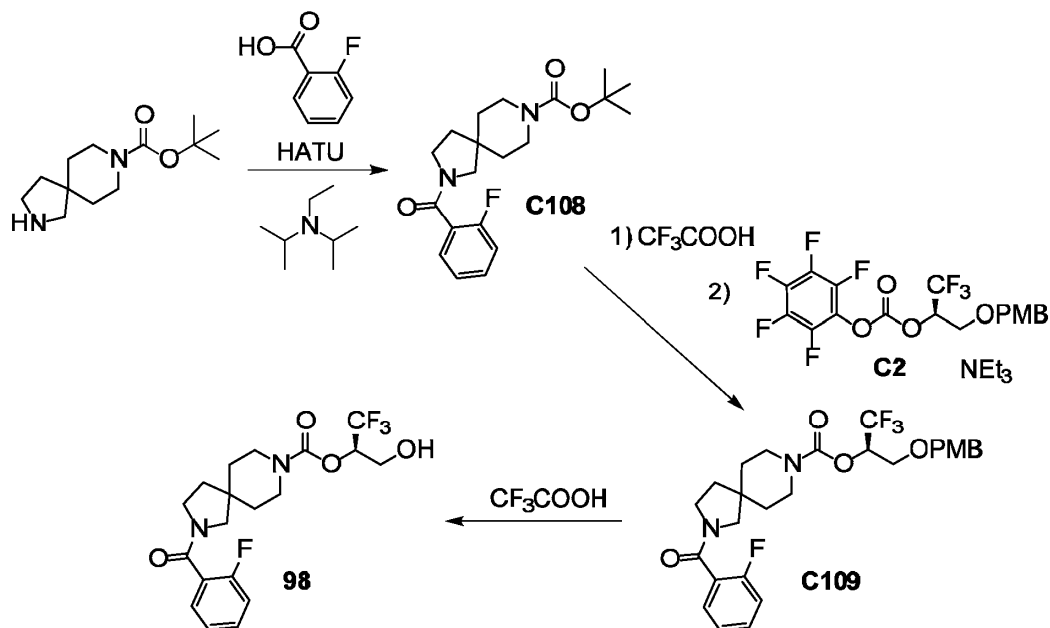
se enfrió hasta 0 °C y se diluyó con éter dietílico (150 ml). Apareció un material blanco pegajoso; el disolvente se eliminó mediante decantación y la goma restante se trituró con éter dietílico (150 ml) para producir el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 3,8 g, 7,26 mmol, 56 %. LCMS m/z 483,9 [M-]. ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 7,27 (br d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,91 (br d, $J=8,7$ Hz, 2H), 5,55-5,43 (m, 1H), 4,52 (cuarteto AB, $J_{AB}=11,6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=19,0$ Hz, 2H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,53 (m, 3H), 3,44-3,23 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,58-1,45 (m, 4 H), 1,45-1,34 (m, 1 H), 1,30-1,14 (m, 1 H).

Etapa 5. Síntesis de 3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de trifluoroacetato (97).

Una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina (17,6 mg, 0,100 mmol), **C107** (78,3 mg, 0,150 mmol), $[[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{bpy})]^+\text{PF}_6^-$ (2,5 mg, 2,4 μmol), carbonato de cesio (48,9 mg, 0,150 mmol), cloruro de níquel (II), aducto de 1,2-dimetoxietano (1,1 mg, 5,0 μmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (1,4 mg, 5,2 μmol) se desgasificó bajo vacío y luego se purgó con nitrógeno; este ciclo de evacuación-purga se realizó un total de tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (7 ml) y la mezcla de reacción se sometió a sonicación y se agitó para proporcionar una suspensión. Después, la mezcla de reacción se irradió con luz azul visible (longitud de onda: 460 nm) de una tira de LED azul de 60 vatios durante 18 horas. Después de eliminar los volátiles al vacío, se añadió una mezcla de diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (columna: Waters Sunfire C18, 5 μm ; fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: trifluoroacético al 0,05 % ácido en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 10 % a 100 % B). Se asumió que el producto era una mezcla de dos diastereómeros. Rendimiento: 1,4 mg, 2,7 μmol , 3 %. LCMS m/z 393,3 [M+H] $^+$. Tiempo de retención: 2,96 minutos [Condiciones de HPLC analítica - Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm ; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % B, lineal durante 4,0 minutos Caudal: 2 ml/minuto].

Ejemplo 98

2-(2-fluorobenzoil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (98)



Etapa 1. Síntesis de 2-(2-fluorobenzoil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (C108).

A una suspensión de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,832 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió ácido 2-fluorobenzoico (175 mg, 1,25 mmol), Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU; 506 mg, 1,33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (323 mg, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (8 ml), se trató con resina de intercambio iónico Amberlyst® A26, forma de hidróxido [3,6 g, se lavó previamente con metanol (7 ml)], se agitó a 25 °C durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el producto como una goma incolora. Por análisis de ^1H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 231 mg, 0,637 mmol, 77 %. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,46 (m, 1 H), 7,45-7,38 (m, 1 H), 7,32-7,26 (m, 1 H), 7,26-7,18 (m, 1 H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,46-3,3 (m, 4H), 3,21 (br s, 1H), [1,94 (dd, $J=7,5, 7,3$ Hz) y 1,87 (dd, $J=7,3, 7,0$ Hz), 2H totales], 1,66-1,48 (m, 4H), [1,47 (s) y 1,43 (s), 9H totales].

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-fluorobenzoil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C109).

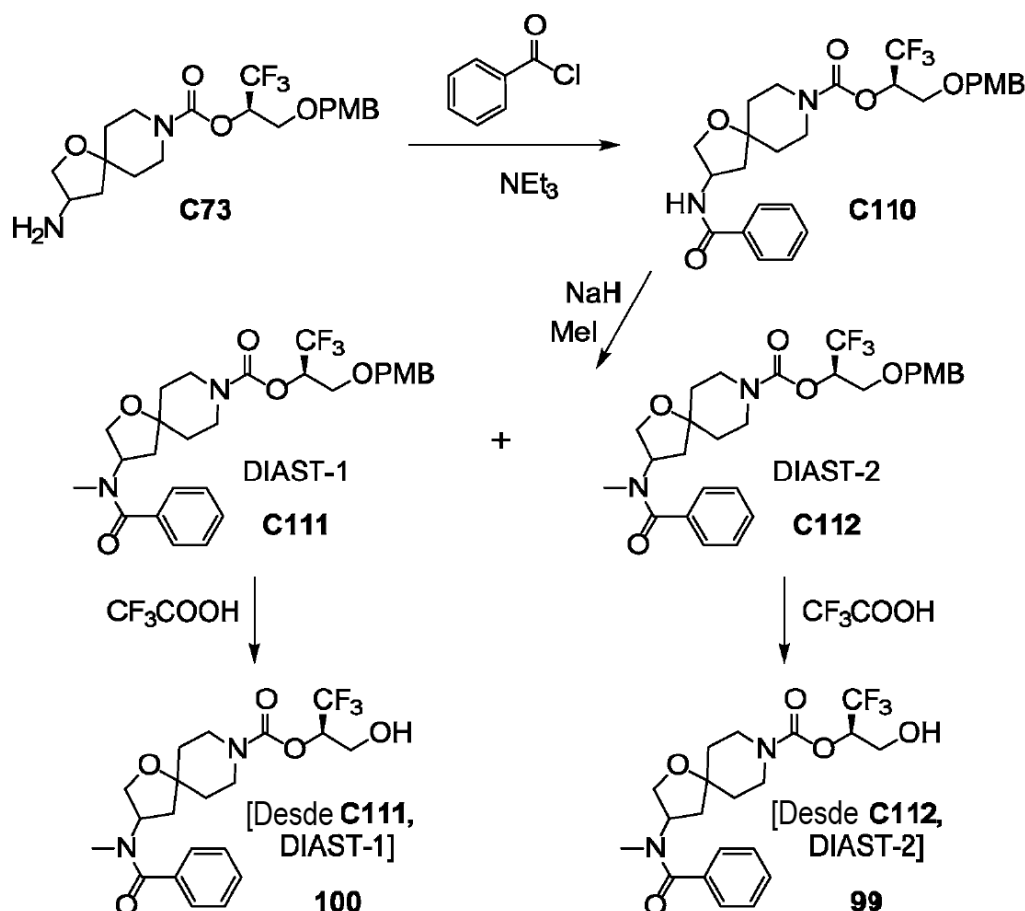
La conversión de **C108** en el producto se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C89** a partir de **C88** en el Ejemplo 92. El producto se obtuvo como una goma incolora. Rendimiento: 500 mg, 0,93 mmol, cuantitativo. LCMS m/z 539,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 2-(2-fluorobenzoil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (98).

La conversión de **C109** en el producto se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **92** a partir de **C89** en el Ejemplo 92. En este caso, el gradiente usado para la purificación por HPLC fue del 36 % al 56 % de B, y el producto se aisló como una goma incolora. Por análisis de 1H RMN, se consideró que era una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 89 mg, 0,21 mmol, 23 %. LCMS m/z 419,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,37 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1 H), 7,15-7,08 (m, 1 H), 5,32-5,19 (m, 1 H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,56-3,30 (m, 4H), 3,20 (s, 1H), 2,6-2,3 (br m, 1H), [1,90 (dd, $J=7,5, 7,3$ Hz) y 1,82 (dd, $J=7,0, 7,0$ Hz), 2H total], 1,74-1,47 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Ejemplos 99 y 100

3-[benzoil(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C112, DIAST-2] (99) y 3-[benzoil(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C111, DIAST-1] (100)



Etapa 1. Síntesis de 3-(benzoilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C110).

Se añadió una solución de cloruro de benzoilo (58,5 mg, 0,416 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a una solución a 0 °C de **C73** (150 mg, 0,347 mmol) y trietilamina (105 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas, después de lo cual se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2

ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 3 ml), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en sílica gel (gradiente: acetato de etilo del 5 % al 20 % en éter de petróleo) proporcionó el producto como una goma incolora. Rendimiento: 135 mg, 0,252 mmol, 73 %. LCMS m/z 559,1 [M+Na⁺].

5 **Etapa 2. Síntesis de 3-[benzoil(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo, DIAST-1 (C111) y 3-[benzoil(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo, DIAST-2 (C112).**

10 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 17,1 mg, 0,428 mmol) a una solución a 0 °C de **C110** (115 mg, 0,214 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yodometano (45,6 mg, 0,321 mmol) y se continuó agitando a 25 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se combinó con una mezcla de reacción similar usando **C110** (20 mg, 37 µmol) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 5 ml), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto, una mezcla diastereomérica de **C111** y **C112**, como una goma incolora. Rendimiento de la mezcla de productos diastereoméricos: 130 mg, 0,236 mmol, 94 %. LCMS m/z 573,2 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,46-7,40 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,24 (br d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,88 (br d, J= 8,7 Hz, 2H), 5,53-5,42 (m, 1 H), 4,51 (cuarteto AB, J_{AB}= 11,7 Hz, Δν_{AB}= 28,4 Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 1 H), 3,85-3,63 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,42-3,19 (m, 2H), 3,07-2,89 (m, 3 H), 1,85-1,67 (m, 3 H).

20 Los diastereoisómeros componentes se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna: Chiral Technologies Chiralpak IC, 10 µm; fase móvil: 40 % (hidróxido de amonio al 0,1 % en 2-propanol) en dióxido de carbono]. El primer diastereómero que eluyó fue **C111** (50 mg) y el segundo diastereómero que eluyó fue **C112** (55 mg).

25 **Etapa 3. Síntesis de 3-[benzoil(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C112, DIAST-2] (99).**

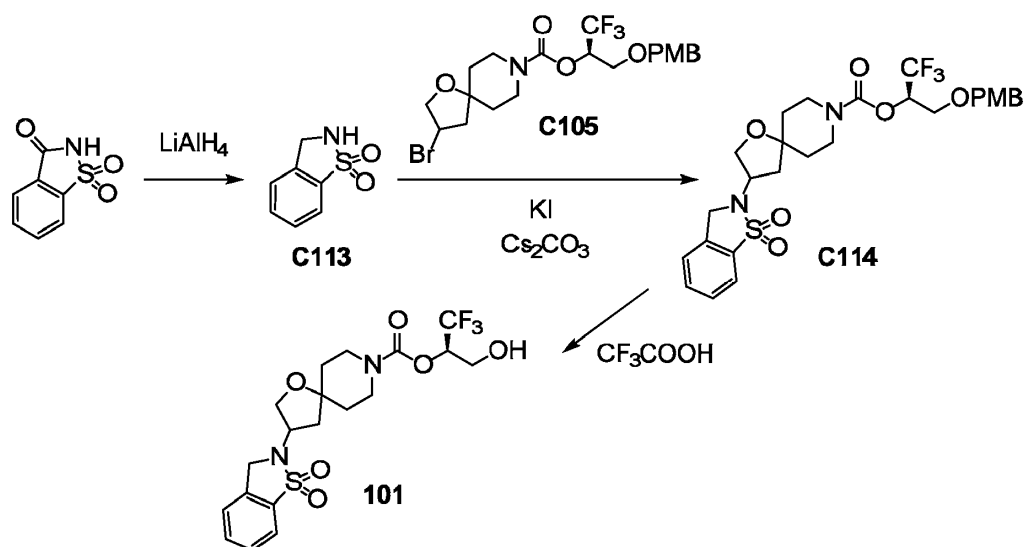
30 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de **C112** (55 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que el pH alcanzó 8 ~ 9, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se filtraron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La HPLC en fase reversa (columna: Agela Durashell, 5 µm; fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 8 % a 58 % B) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 15,6 mg, 36,2 µmol, 36 %. LCMS m/z 431,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,46-7,34 (m, 5H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,92-3,68 (m, 4H), 3,44 -3,15 (m, 2H), 3,07-2,89 (m, 3 H), 2,46-1,96 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 3 H).

35 **Etapa 4. Síntesis de 3-[benzoil(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C111, DIAST-1] (100).**

La conversión de **C111** en el producto se efectuó usando el procedimiento empleado para la síntesis de **99** a partir de **C112**. Rendimiento: 17,4 mg, 40,4 µmol, 44 %. LCMS m/z 431,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,46-7,40 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,94 -3,70 (m, 4 H), 3,48-3,21 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 3 H), 2,43-2,27 (m, 1 H), 1,88-1,72 (m, 3 H).

40 **Ejemplo 101**

3-(1,1-dioxido-1,2-benzotiazol-2(3H)-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (101)



Etapas 1. Síntesis de 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-1,2-benzotiazol (C113).

Se añadió gota a gota una solución de 1,1-dióxido de 1,2-benzotiazol-3 (2H)-ona (200 mg, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a una suspensión a 0 °C de hidruro de litio y aluminio (45,6 mmol, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado durante 30 minutos a 0 °C, se calentó gradualmente a 15 °C y se agitó a 15 °C durante 16 horas. La suspensión blanca se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido gris. Rendimiento: 160 mg, 0,946 mmol, 87 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 7,5, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,41 (d, J= 7,8 Hz, 1 H), 4,95-4,80 (br s, 1 H), 4,55 (s, 2H).

Etapas 2. Síntesis de 3-(1,1-dioxido-1,2-benzotiazol-2(3H)-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C114).

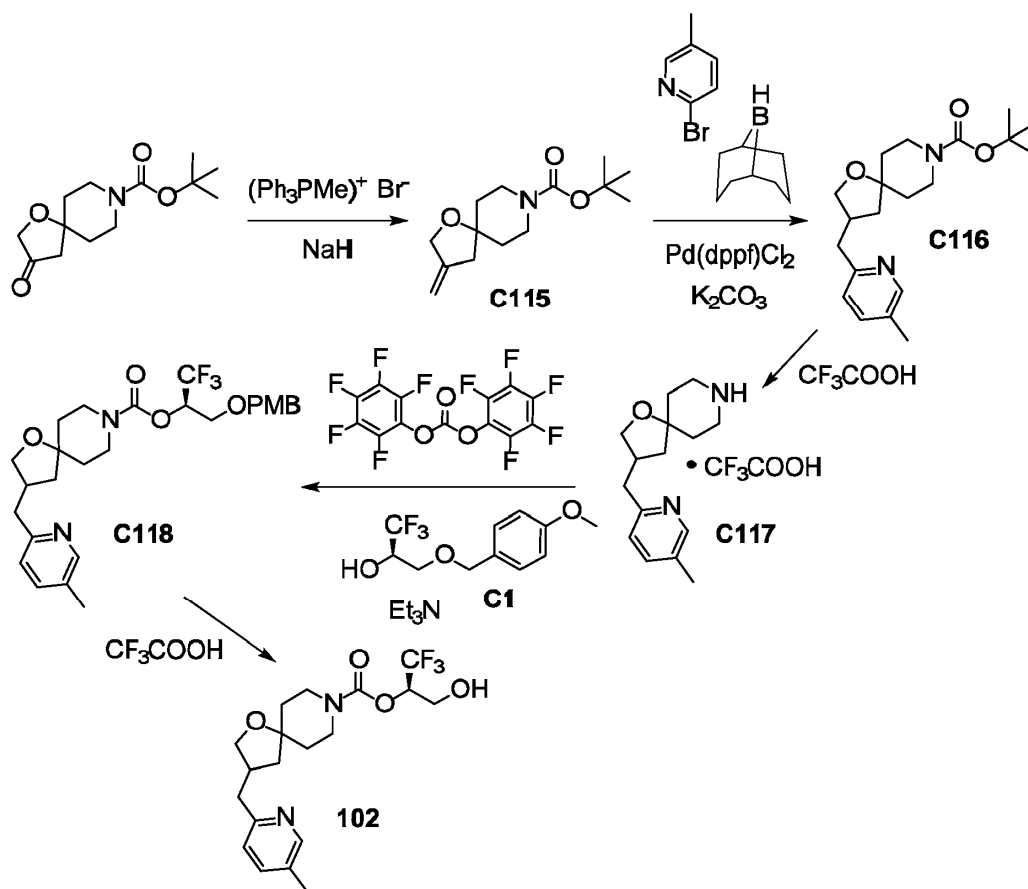
Una mezcla de C105 (80 mg, 0,16 mmol), C113 (39,3 mg, 0,232 mmol), carbonato de cesio (114 mg, 0,350 mmol) y yoduro de potasio (28,9 mg, 0,174 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía preparativa en capa fina sobre sílica gel (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1: 3) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 55 mg, 94 μmol, 59 %. LCMS *m/z* 607,0 [M+Na⁺].

Etapas 3. Síntesis de 3-(1,1-dioxido-1,2-benzotiazol-2(3H)-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (101).

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota a una solución a 0 °C de C114 (55 mg, 94 μmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después de lo cual se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa (columna: Agela Durashell C18, 5 μm; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30 % a 50 % B). El producto se obtuvo como un sólido blanco, se presume que es una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 6,0 mg, 13 μmol, 14 %. LCMS *m/z* 487,0 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (br d, J= 7,5 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, J= 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (br dd, J= 7, 7 Hz, 1H), 7,42 (br d, J= 7,8 Hz, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,41 (br AB cuarteto, J_{AB}= 14 Hz, Δ_{VAB}= 12 Hz, 2H), 4,4-4,30 (m, 1H), 4,16 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 9,8, 5,5 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,93-3,73 (m, 3H), 3,50-3,28 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H).

Ejemplo 102

3-[(5-metilpiridin-2-il)metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (102)



Etapas 1. Síntesis de 3-metiliden-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C115).

Se añadió bromuro de metiltripenilfosfonio (8,4 g, 24 mmol) en porciones a una mezcla de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 940 mg, 23,5 mmol) en dimetilsulfóxido (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (2,0 g, 7,8 mmol) en dimetilsulfóxido (18 ml) y se permitió que la mezcla de reacción continuara en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. Luego, la reacción se inactivó cuidadosamente con agua (250 ml) y se extrajo con éter dietílico (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró tres veces con heptano para producir un sólido blanquecino, que resultó ser en gran parte óxido de trifenilfosfina en el análisis. Las porciones de heptano combinadas de las trituraciones se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía en sílica gel (eluyentes: 0 %, seguido de acetato de etilo al 10 % y 20 % en heptano), lo que proporcionó el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,77 g, 6,99 mmol, 90 %. GCMS m/z 253,1 [M⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,02-4,98 (m, 1 H), 4,95-4,91 (m, 1 H), 4,37-4,33 (m, 2H), 3,60 (ddd, J = 13, 5, 5 Hz, 2H), 3,34 (ddd, J = 13,3, 9,9, 3,3 Hz, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,55 (ddd, J = 13,3, 10,0, 4,5 Hz, 2H), 1,46 (s, 9 H).

Etapas 2. Síntesis de 3-[(5-metilpiridin-2-il)metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C116).

Se disolvió el compuesto **C115** (200 mg, 0,789 mmol) en una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano; 1,58 ml, 0,79 mmol). Después de tapar el recipiente de reacción, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a una mezcla de 2-bromo-5-metilpiridina (123 mg, 0,715 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo de diclorometano (32 mg, 39 μmol) y carbonato de potasio (109 mg, 0,789 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (1,7 ml) y agua (170 μl). El recipiente de reacción se tapó y se agitó a 60 °C durante la noche. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (eluyentes: 10 %, seguido de acetato de etilo al 25 %, 50 % y 75 % en heptano) para producir el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 91 mg, 0,26 mmol, 36 %. LCMS m/z 347,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39-8,35 (m, 1 H), 7,44 (br d, J = 7 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 3,95 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 1 H), 3,61-3,47 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 8,5, 7,8 Hz, 1 H), 3,40-3,26 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,92 (dd, J = 12,5, 7,3 Hz, 1 H), 1,7-1,5 (m, 4 H), 1,51-1,41 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H).

Etapa 3. Síntesis de 3-[(5-metilpiridin-2-il)metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano, sal de trifluoroacetato (C117).

Una solución de **C116** (91 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (3 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite de color amarillo pálido (185 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. GCMS m/z 246,1 [M⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65-8,62 (br s, 1H), 8,17 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 3,40-3,26 (m, 4H), 3,25 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 3,13 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 14,3, 8,3 Hz, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,11-1,80 (m, 5H), 1,63-1,54 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Etapa 4. Síntesis de 3-[(5-metilpiridin-2-il)metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C118).

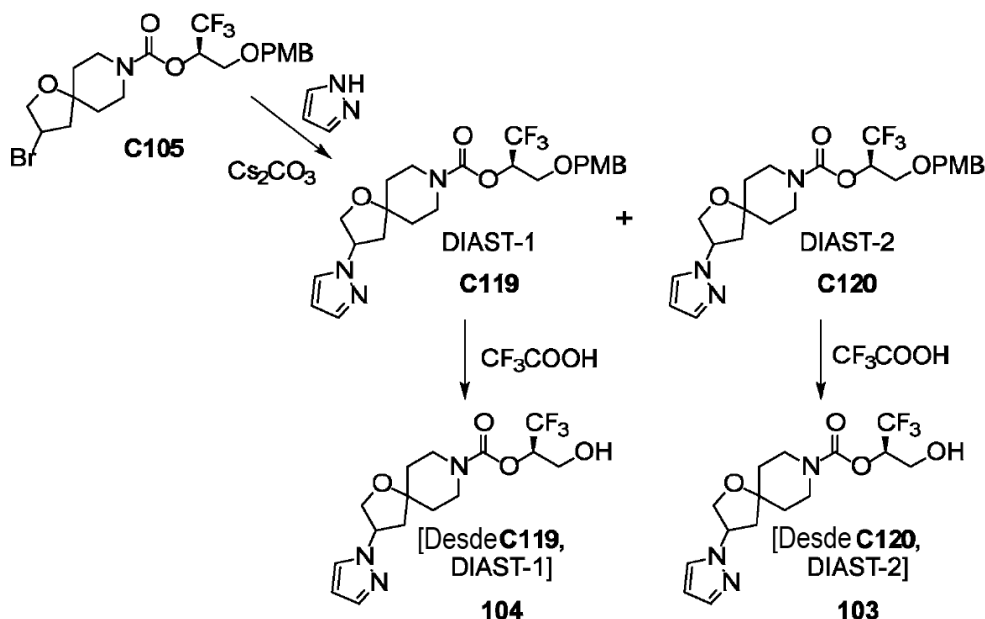
Se añadió bis(pentafluorofenil) carbonato (132 mg, 0,335 mmol) a una solución a 0 °C de **C1** (84 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió luego trietilamina (180 µl, 1,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En un matraz separado, una solución de **C117** (de la etapa anterior; 185 mg, ≤0,26 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con trietilamina (360 µl, 2,6 mmol); Después de agitar esta mezcla en el baño de hielo durante algunos minutos, se añadió gota a gota la solución de carbonato preparada a partir de **C1** a la solución que contenía **C117**. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante unos minutos y luego se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró al vacío y el aceite resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1 M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en sílica gel (eluyentes: 10 %, seguido de acetato de etilo al 25 %, 50 % y 75 % en heptano) proporcionó el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 93 mg, 0,18 mmol, 69 % en dos etapas. LCMS m/z 523,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38-8,35 (m, 1H), 7,42 (br dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,24 (br d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (br d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,53-5,41 (m, 1H), 4,50 (cuarteto AB, el doblete de campo superior se ensancha, J_{AB} = 11,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 26,8 Hz, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,62 (m, 4H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,44-3,27 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,96-1,83 (m, 1 H), 1,74-1,38 (m, 5 H).

Etapa 5. Síntesis de 3-[(5-metilpiridin-2-il)metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (102).

Se añadió en porciones ácido trifluoroacético (2,5 ml) a una solución a 0 °C de **C118** (93 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 75 minutos, después de lo cual se concentró al vacío y se sometió a partición entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en sílica gel (eluyentes: 50 %, seguido de acetato de etilo al 100 % en heptano) proporcionó el producto como un aceite incoloro, que se presume que es una mezcla de diastereoisómeros. Rendimiento: 54 mg, 0,13 mmol, 72 %. LCMS m/z 403,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38-8,34 (m, 1 H), 7,43 br dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,85 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 12,3, 6,8 Hz, 1H), 3,82-3,62 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,48-3,25 (m, 2H), 2,90-2,72 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 3H), 1,56-1,41 (m, 2H)).

Ejemplos 103 y 104

3-(1H-pirazol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C120, DIAST-2] (103) y 3-(1H-pirazol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C119, DIAST-1] (104)



Etapa 1. Síntesis de 3-(1H-pirazol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo, DIAST-1 (C119) y 3-(1H-pirazol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo, DIAST-2 (C120).

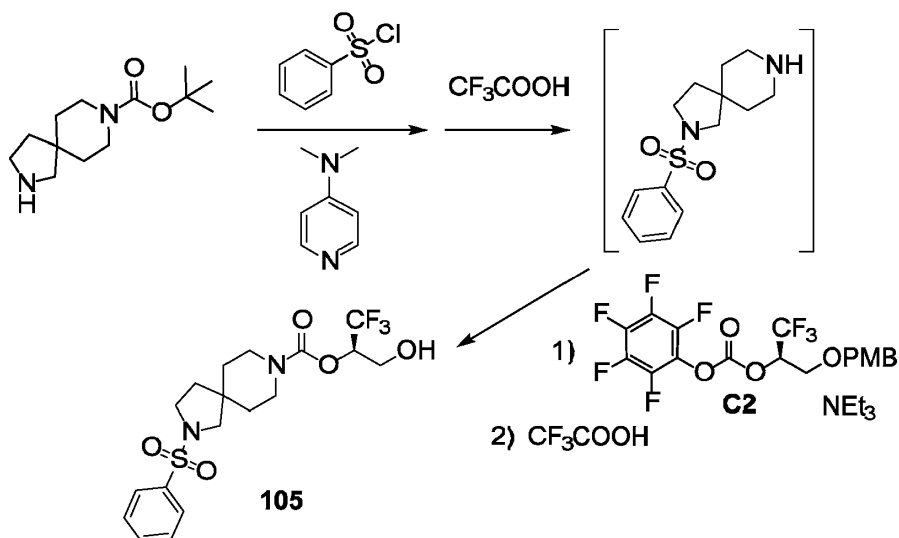
- 5 Una mezcla de **C105** (200 mg, 0,403 mmol), 1H-pirazol (54,9 mg, 0,806 mmol) y carbonato de cesio (394 mg, 1,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en sílica gel (eluyentes: 0 %, luego 10 %, luego 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó una mezcla de productos diastereoméricos **C119** y **C120** como un aceite incoloro. Rendimiento: 60 mg, 0,124 mmol, 31 %. Este material se combinó con la mezcla de productos diastereoisoméricos (30 mg) de una reacción similar realizada en **C105** y se sometió a separación mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 2: 3 (0,1 % hidróxido de amonio en metanol)/dióxido de carbono). El primer diastereoisómero que eluyó se asignó como **C119** y el segundo diastereoisómero que eluyó como **C120**. Ambos se obtuvieron como aceites incoloros. **C119**: Rendimiento: 43 mg, 48 % para la separación. LCMS *m/z* 506,1 [M+Na⁺]. **C120**: Rendimiento: 38 mg, 42 % para la separación. LCMS *m/z* 506,1 [M+Na⁺].

Etapa 2. Síntesis de 3-(1H-pirazol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C120, DIAST-2] (103).

- 20 A una solución a 0 °C de **C120** (38 mg, 78 µmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de eliminar los disolventes al vacío, el residuo se sometió a partición entre diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. HPLC en fase reversa (columna: Phenomenex Synergi C18, 4 µm; fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 19 % a 49 % B) proporcionó el producto como una goma de color marrón. Rendimiento: 17,0 mg, 46,7 µmol, 60 %. LCMS *m/z* 363,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,28 (dd, *J* = 2, 2 Hz, 1 H), 5,30-5,21 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 4,01 (br dd, *J* = 12,5, 3 Hz, 1H), 3,92-3,73 (m, 3H), 3,50- 3,31 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,94-1,56 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

- 30 **Etapa 3. Síntesis de 3-(1H-pirazol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C119, DIAST-1] (104).**

- La conversión de **C119** en el producto se efectuó usando el procedimiento descrito para la síntesis de **103** a partir de **C120**. En este caso, la HPLC en fase reversa se llevó a cabo usando un gradiente de B del 37 % al 57 %, para proporcionar el producto como una goma de color marrón. Rendimiento: 18,2 mg, 50,0 µmol, 56 %. LCMS *m/z* 363,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1 H), 6,28 (br s, 1 H), 5,31-5,20 (m, 1 H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,93-3,74 (m, 3H), 3,49-3,30 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H).

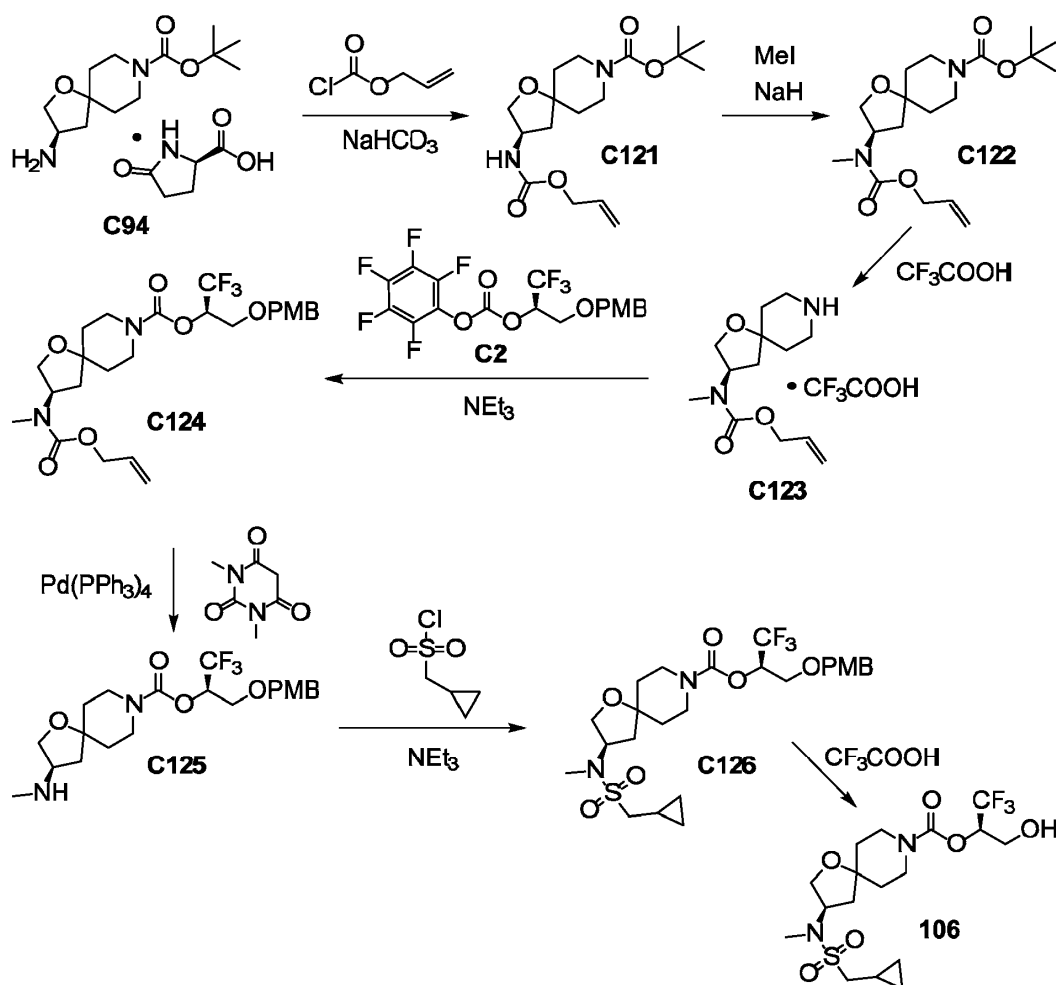
Ejemplo 105**2-(fenilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (105)**

Se añadió una solución de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (36 mg, 0,15 mmol) en piridina (0,4 ml) a una solución de cloruro de bencenosulfonilo (39,7 mg, 0,225 mmol) y N-dimetilpiridin-4-amina (0,25 mg, 2,0 μ mol) en piridina (0,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La piridina se eliminó al vacío y el residuo se sometió a partición entre una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (1,5 ml) y acetato de etilo (2,4 ml). Después de agitar la mezcla, se eluyó la capa orgánica a través de un cartucho de extracción en fase sólida (6 ml) cargado con sulfato de sodio (~ 1 g); este procedimiento de extracción se repitió dos veces y los eluyentes combinados se concentraron al vacío. El residuo se trató con una mezcla de 1,2-dicloroetano y ácido trifluoroacético (1:1; 1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se concentró bajo presión reducida. El material restante se disolvió en 1,2-dicloroetano (2,4 ml), se agitó con vórtex y se cargó en un cartucho de extracción en fase sólida SCX (intercambiador de cationes fuertes) (Silicycle, 6 ml, 1 g); el vial se enjuagó con una mezcla de metanol y 1,2-dicloroetano (1:1; 2 x 2,4 ml). El cartucho se eluyó con metanol (5 ml), seguido de una solución de trietilamina en metanol (1 M, 7,5 ml) para eludir el intermedio desprotegido. Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 1 ml) para eliminar las trazas de metanol. El material resultante se disolvió en diclorometano (0,5 ml).

Se preparó una solución cruda de **C2** por separado, de la siguiente manera: se añadieron bis(pentafluorofenil) carbonato (5,8 g, 15 mmol) y trietilamina (41 ml, 290 mmol) a una solución en agitación de **C1** (3,75 g, 15,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió suficiente tetrahidrofurano para llevar el volumen total a 98 ml y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una porción de esta solución **C2** cruda (1,0 ml, 0,15 mmol de **C2** y 3 mmol de trietilamina) a la solución de amina desprotegida preparada anteriormente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. A continuación, se sometió a partición entre una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (1,5 ml) y acetato de etilo (2,4 ml) y se sometió a agitación con vórtex. La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción en fase sólida (6 ml) cargado con sulfato de sodio (~ 1 g); este procedimiento de extracción se repitió dos veces y los eluyentes combinados se concentraron al vacío. Este material se trató con una mezcla de ácido trifluoroacético y 1,2-dicloroetano (1:1, 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 5 μ m; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 25 % a 95 % B). Rendimiento: 4,8 mg, 11 μ mol, 7 %. Tiempo de retención analítica: 2,64 minutos (Condiciones de HPLC analítica - Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % B, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto). LCMS *m/z* 437,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

(3R)-3-[[ciclopropilometil]sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (106)



Etapa 1. Síntesis de (3R)-3-[[prop-2-en-1-iloxi]carbonil]amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C121).

- 5 Se añadió gota a gota carbonocloridato de prop-2-en-1-ilo (7,13 g, 59,2 mmol) a una solución a 0 °C de **C94** (15,2 g, 39,4 mmol) en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (160 ml) y tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 14 horas, después de lo cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto como una goma de color amarillo pálido (13,6 g). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa.
- 10 ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 5,98-5,85 (m, 1H), 5,31 (aparente br dd, J= 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,23 (br dd, J= 10,3 Hz, 1H), 4,95-4,84 (m, 1H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,00 (dd, J= 9,4, 5,6 Hz, 1H), 3,73-3,52 (m, 3H), 3,38-3,24 (m, 2H), 2,13 (dd, J= 13,3, 7,8 Hz, 1H), 1,74-1,57 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

15 **Etapa 2. Síntesis de (3R)-3-{metil[[prop-2-en-1-iloxi]carbonil]amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (C122).**

- Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 2,36 g, 59,0 mmol) a una solución a 0 °C de **C121** (de la etapa anterior; 13,4 g, ≤38,8 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota yodometano (16,8 g, 118 mmol) y se continuó agitando durante 16 horas entre 0 °C hasta 5 °C. Se añadió nuevamente hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 2,36 g, 59,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, después de lo cual se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (600 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el producto como una goma de color marrón (16 g). Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,99-5,89 (m, 1H), 5,34-5,27 (m, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 5,09-4,85 (br m, 1H), 4,59 (ddd, J= 5,5, 1,5, 1,4 Hz, 2H), 3,94 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 9,7, 7,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, la mitad del patrón ABX, J= 9,9, 5,4 Hz, 1H), 3,69-3,52 (m, 2H), 3,38-3,23 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,09 (dd, J= 13,1, 9,0 Hz, 1H), 1,75-1,60 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).
- 25

Etapa 3. Síntesis de metil[(3R)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-3-il]carbamate de prop-2-en-1-ilo, sal de trifluoroacetato (C123).

Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución de **C122** (de la etapa anterior; 16 g, $\leq 38,8$ mmol) en diclorometano (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 horas. La eliminación de los volátiles al vacío proporcionó el producto como una goma de color marrón (20 g). Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS m/z 255,2 [M+H]⁺.

Etapa 4. Síntesis de (3R)-3-{metil[(prop-2-en-1-iloxi)carbonil]amino}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C124).

Se añadió lentamente trietilamina (19,9 g, 197 mmol) a una solución a 0 °C de **C123** (de la etapa anterior; 20 g, $\leq 38,8$ mmol) en acetonitrilo (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió **C2** [solución de reacción en acetonitrilo (80 ml) que contenía 40 mmol] y se continuó agitando a 13 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: acetato de etilo del 9 % al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto como una goma de color amarillo pálido. Rendimiento: 16,67 g, 31,4 mmol, 81 % en 4 etapas. LCMS m/z 553,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (br d, $J= 8,8$ Hz, 2H), 6,88 (br d, $J= 8,8$ Hz, 2H), 6,01-5,89 (m, 1H), 5,53-5,43 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 5,08-4,86 (br m, 1H), 4,60 (ddd, $J= 5,5, 1,5, 1,2$ Hz, 2H), 4,51 (AB cuarteto, $J_{AB}= 11,5$ Hz, $\Delta v_{AB}= 28,3$ Hz, 2H), 3,94 (dd, $J= 9,8, 7,5$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,64 (m, 5H), 3,43-3,25 (m, 2H), 2,88 (s, 3 H), 2,13-2,00 (m, 1 H), 1,80-1,60 (m, 4 H), 1,47 (ddd, $J= 13,6, 10,8, 4,3$ Hz, 1 H).

Etapa 5. Síntesis de (3R)-3-(metilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C125).

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,12 g, 1,83 mmol) a una solución a 10 °C de **C124** (6,50 g, 12,2 mmol) y 1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (2,87 g, 18,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado a 25 °C durante 2 horas, se añadió carbonato de sodio sólido (65 mg, 0,61 mmol) y se continuó agitando a 10 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para producir el producto como una goma de color amarillo. Rendimiento: 3,8 g, 8,5 mmol, 70 %. LCMS m/z 447,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (br d, $J= 8,7$ Hz, 2H), 6,88 (br d, $J= 8,7$ Hz, 2H), 5,53-5,42 (m, 1H), 4,51 (cuarteto AB, $J_{AB}= 11,6$ Hz, $\Delta v_{AB}= 28,0$ Hz, 2H), 3,96 (dd, $J= 9,2, 6,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,8-3,64 (m, 5H), 3,43-3,28 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,85-1,46 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

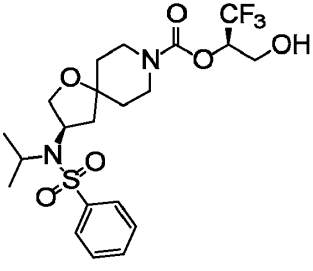
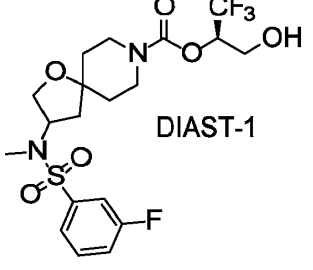
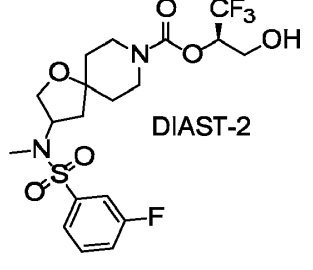
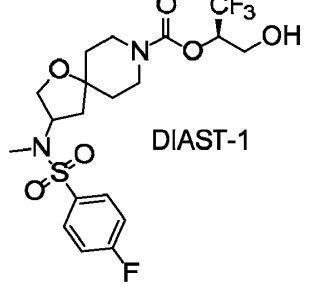
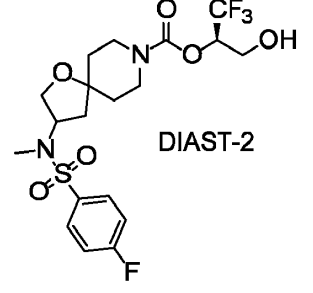
Etapa 6. Síntesis de (3R)-3-[(ciclopropilometil)sulfonil](metilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (C126).

A una solución a 15 °C de **C125** (400 mg, 0,896 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (208 mg, 1,35 mmol) y trietilamina (453 mg, 4,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas, después de lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo). El producto se obtuvo como una goma incolora. Rendimiento: 430 mg, 0,762 mmol, 85 %. LCMS m/z 587,1 [M+Na]⁺.

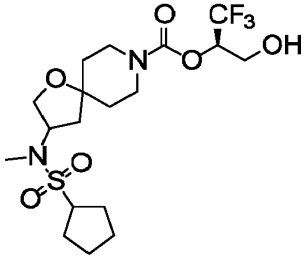
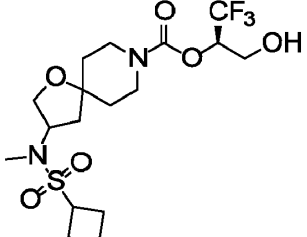
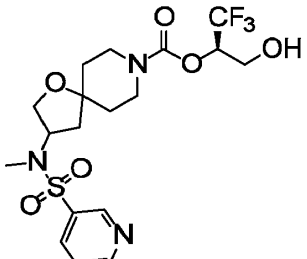
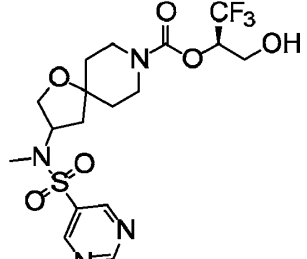
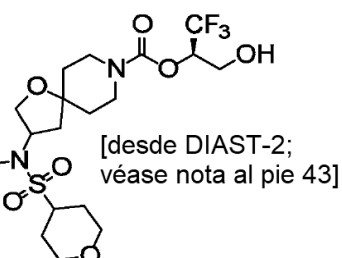
Etapa 7. Síntesis de (3R)-3-[(ciclopropilometil)sulfonil](metilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (106).

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución a 0 °C de **C126** (430 mg, 0,762 mmol) en diclorometano (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 horas, después de lo cual se ajustó el pH a 6 - 7 mediante la adición de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (15 ml) y con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en sílica gel (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) fue seguida por HPLC en fase reversa (columna: Agela Durashell C18, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30 % a 50 % B), proporcionando el producto como una goma incolora. Rendimiento: 211 mg, 0,475 mmol, 62 %. LCMS m/z 445,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,19 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,89-3,69 (m, 4H), 3,44-3,23 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,82-2,64 (br m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 4H), 1,55- 1,39 (m, 1 H), 1,13-1,01 (m, 1 H), 0,76-0,62 (m, 2H), 0,42-0,29 (m, 2H).

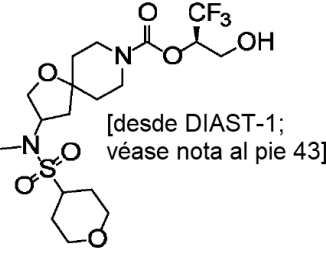
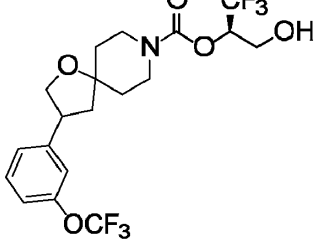
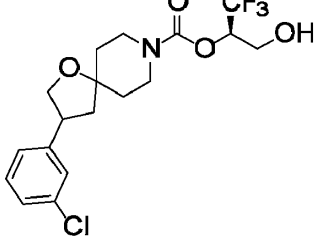
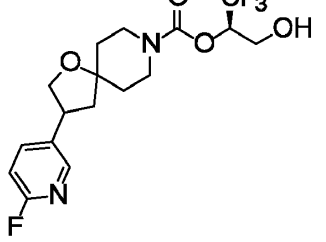
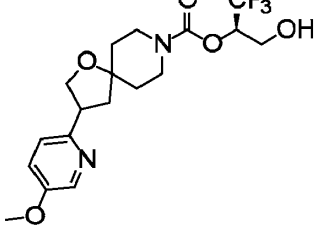
Tabla 6A. Procedimiento de síntesis, estructura y propiedades fisicoquímicas para los Ejemplos 107-150.

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
107	Ejemplo 92 ³⁵ ; C48, C2		7,83 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 2H), 7,57 (br dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =7,5, 7,0 Hz, 1H), 7,51 (br dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =7,5, 7,0 Hz, 2H), 5,31-5,19 (m, 1H), 4,16-3,95 (m, 3H), 3,92-3,68 (m, 5H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,52-2,35 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,79-1,47 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,26-1,18 (m, 6H); 495,1
108	Ejemplo 11 ^{36,37} ; C73	 DIAST-1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,72-7,63 (m, 3H), 7,61-7,55 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 3,77-3,59 (m, 4H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,3-3,12 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,65-1,49 (m, 3H), 1,49-1,35 (m, 2H); 485,3
109	Ejemplo 11 ^{36,37} ; C73	 DIAST-2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,73-7,62 (m, 3H), 7,62-7,54 (m, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 3,78-3,58 (m, 4H), 3,58-3,44 (m, 3H), 3,3-3,11 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,91 (dd, <i>J</i> =13,4, 9,1 Hz, 1H), 1,67-1,49 (m, 3H), 1,48-1,31 (m, 2H); 485,3
110	Ejemplo 109 ³⁸ ; C73	 DIAST-1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,91-7,84 (m, 2H), 7,46 (br dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 2H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 3H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 3H), 3,3-3,12 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,89 (br dd, <i>J</i> =13, 9,5 Hz, 1H), 1,65-1,49 (m, 3H), 1,49-1,34 (m, 2H); 485,3
111	Ejemplo 109 ³⁸ ; C73	 DIAST-2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,91-7,85 (m, 2H), 7,46 (br dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 2H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 3H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,3-3,13 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,89 (br dd, <i>J</i> =13, 9,5 Hz, 1H), 1,65-1,48 (m, 3H), 1,48-1,34 (m, 2H); 485,3

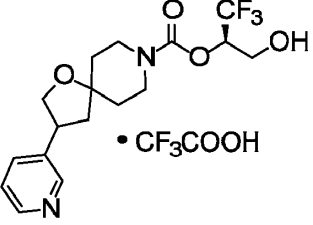
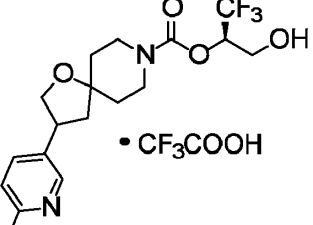
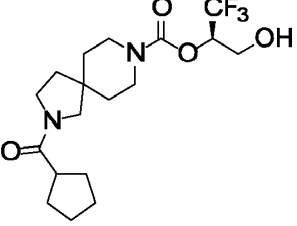
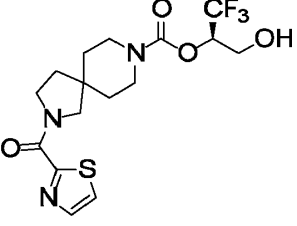
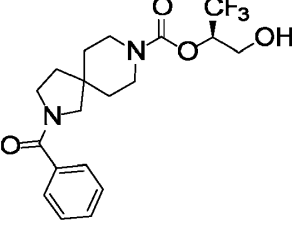
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
112	Ejemplos 93 y 94 ³⁹ ; C73		Mezcla de 2 diastereómeros; picos característicos: 5,30-5,20 (m, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,92-3,70 (m, 4H), 3,48-3,23 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 3H), 1,88-1,59 (m, 7H); 459,3
113	Ejemplos 93 y 94 ³⁹ ; C73		Mezcla de 2 diastereómeros; 5,32-5,19 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,96-3,68 (m, 6H), 3,44-3,19 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,60-2,46 (m, 2H), 2,46-2,19 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,81-1,67 (m, 4H), 1,55-1,43 (m, 1H); 445,2
114	Ejemplo 114 ^{40,39} ; C73		Mezcla de 2 diastereómeros; 9,02 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,85 (dd, J=4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J=8,0, 2,1, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,0, 5,0 Hz, 1H), 5,29-5,18 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,91-3,69 (m, 4H), 3,65 (dd, J=10, 4,5 Hz, 1H), 3,38-3,13 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,74-1,6 (m, 3H), 1,54-1,39 (m, 2H); 468,0
115	Ejemplo 114 ⁴¹ ; C73		Mezcla de 2 diastereómeros; 9,42 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 5,29-5,19 (m, 1H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,95-3,74 (m, 4H), 3,70 (dd, J=10,4, 4,6 Hz, 1H), 3,38-3,14 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,45-2,22 (br m, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,76-1,6 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,52 (dd, J=13,6, 6,5 Hz, 1H), 1,5-1,40 (m, 1H); 469,0
116	Ejemplo 92 ^{42,43} ; C99, C2		5,31-5,20 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,92-3,70 (m, 4H), 3,43-3,20 (m, 4H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,44-2,23 (m, 1H), 2,10 (dd, J=13,3, 9,0 Hz, 1H), 1,98-1,67 (m, 8H), 1,6-1,46 (m, 1H); 475,1

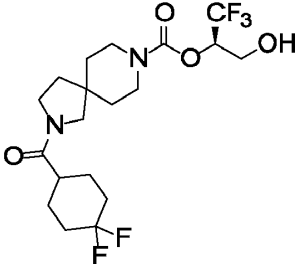
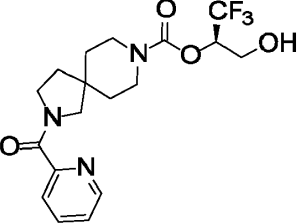
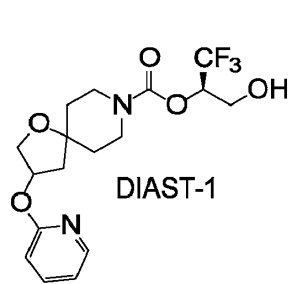
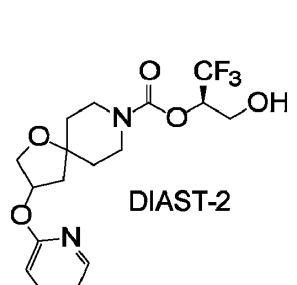
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
117	Ejemplo 92 ^{42,43} ; C99, C2	 <p>[desde DIAST-1; véase nota al pie 43]</p>	5,32-5,20 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,92-3,73 (m, 4H), 3,46-3,26 (m, 4H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,98-1,68 (m, 8H), 1,6-1,42 (m, 1H); 475,1
118	Ejemplo 102 ⁴⁴ ; C99, C1		Mezcla de 2 diastereómeros; 3,35 minutos ¹³ ; 458,2
119	Ejemplo 102 ⁴⁵ ; C1		Mezcla de 2 diastereómeros; 3,25 minutos ¹³ ; 408,2
120	Ejemplo 97; C107		Mezcla de 2 diastereómeros; 2,45 minutos ¹³ ; 393,3
121	Ejemplo 97; C107		Mezcla de 2 diastereómeros; 2,18 minutos ¹³ ; 405,3

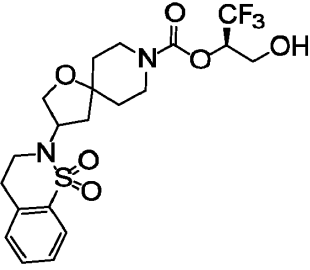
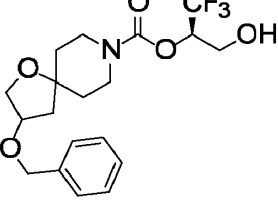
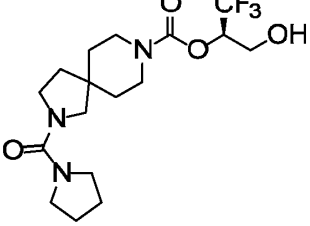
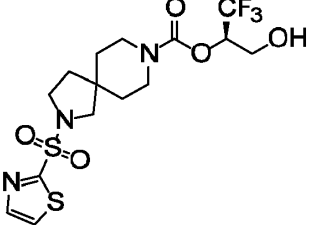
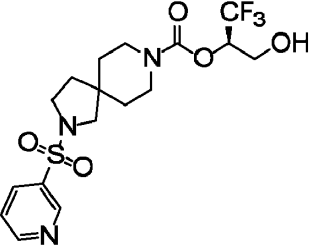
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
122	Ejemplo 97; C107	 <p>• CF₃COOH</p>	Mezcla de 2 diastereómeros; 1,40 minutos ¹³ ; 375,1
123	Ejemplo 97; C107	 <p>• CF₃COOH</p>	Mezcla de 2 diastereómeros; 2,36 minutos ¹³ ; 389,3
124	Ejemplo 98; C2		5,33-5,20 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,76-3,07 (m, 9H), 2,81-2,66 (m, 1H), 1,90-1,66 (m, 8H), 1,64-1,46 (m, 6H); 392,9
125	Ejemplo 105 ⁴⁶ ; C2		2,35 minutos ¹³ ; 408,2
126	Ejemplo 105 ⁴⁶ ; C2		2,38 minutos ¹³ ; 401,3

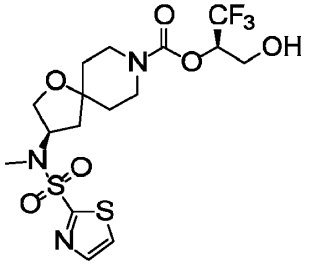
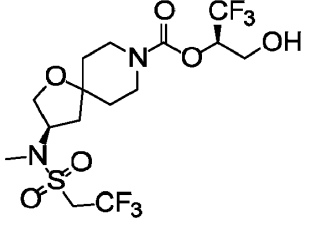
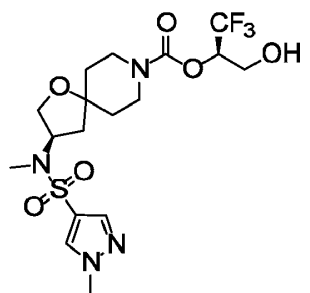
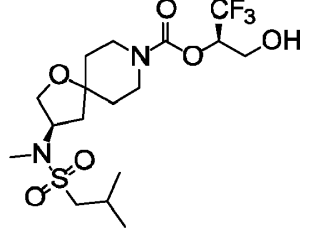
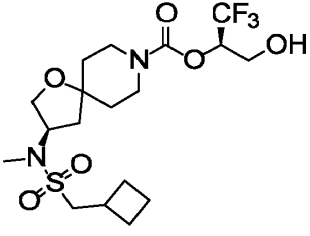
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
127	Ejemplo 98; C2		Picos característicos: 5,33-5,20 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,78-3,24 (m, 8H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,99-1,65 (m, 9H); 443,0
128	Ejemplo 105 ⁴⁶ ; C2		1,97 minutos ¹³ ; 402,3
129	Ejemplo 92 ^{47,48} ; C2		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,11 (ddd, J=5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J=8,4, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (ddd, J=7,2, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J=8,3, 0,9, 0,8 Hz, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,18 (dd, J=10,5, 4,6 Hz, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 3H), 3,50-3,3 (m, 2H), 2,20 (dd, la mitad del patrón ABX, J=13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,07 (ddd, half of ABXY pattern, J=14,0, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 3H); 390,9
130	Ejemplo 92 ^{47,48} ; C2		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,11 (ddd, J=5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J=8,5, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (ddd, J=7,0, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 6,78 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,18 (dd, J=10,4, 4,6 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J=10,4, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 3,87 (br dd, la mitad del patrón ABX, J=12,3, 4,0 Hz, 1H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,20 (dd, la mitad del patrón ABX, J=13,9, 6,7 Hz, 1H), 2,07 (br d, J=14,0 Hz, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 3H); 390,9

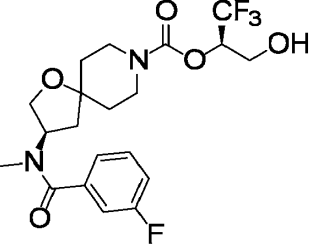
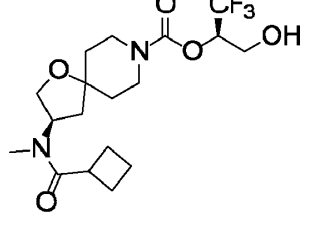
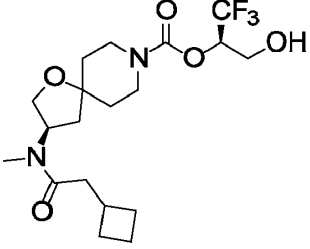
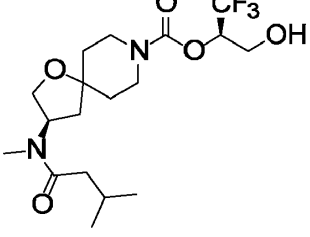
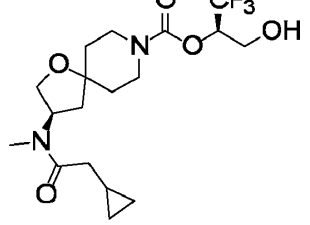
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
131	Ejemplo 101; C105		Mezcla de 2 diastereómeros; 7,85 (br d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 5,30-5,19 (m, 1H), 4,59-4,45 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 2H), 3,92-3,68 (m, 6H), 3,46-3,20 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 3H), 1,6-1,43 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua); 479,2
132	Ejemplo 102 ⁴⁹ ; C1		Mezcla de 2 diastereómeros; 2,92 minutos ¹³ ; 404,2
133	C2 ^{50,51}		5,31-5,21 (m, 1H), 3,96 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12,4, 3,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12,3, 6,8 Hz, 1H), 3,66-3,29 (m, 10H), 3,29-3,22 (br s, 2H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,74 (dd, <i>J</i> =7,3, 7,0 Hz, 2H), 1,62-1,47 (m, 4H); 394,1
134	Ejemplo 6 ⁵⁰		8,00 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1H), 5,29-5,19 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,67-3,47 (m, 4H), 3,45-3,18 (m, 4H), 2,58-2,43 (br s, 1H), 1,79 (dd, <i>J</i> =7,0, 7,0 Hz, 2H), 1,51-1,37 (m, 4H); 443,8
135	Ejemplo 6 ⁵⁰		9,09-9,05 (br s, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 1H), 8,13 (br d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> =7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 3,99 (br dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12,5, 3 Hz, 1H), 3,85 (br dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =12, 7 Hz, 1H), 3,59-3,25 (m, 6H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,47-2,30 (br s, 1H), 1,74 (dd, <i>J</i> =7,0, 7,0 Hz, 2H), 1,47-1,39 (m, 4H); 437,9

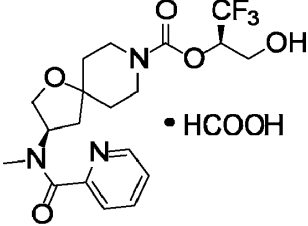
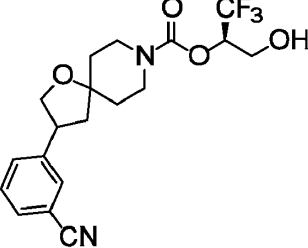
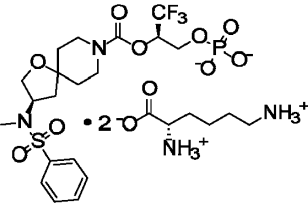
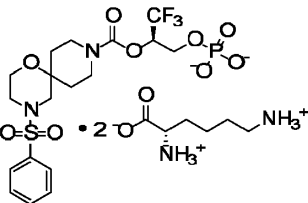
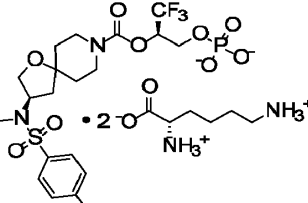
(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
136	Ejemplo 106; C125		7,98 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1H), 5,30-5,19 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,92 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =10,4, 7,4 Hz, 1H), 3,91-3,71 (m, 4H), 3,42-3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,7-1,37 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua); 474,0
137	Ejemplo 106; C125		5,32-5,20 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,93-3,7 (m, 4H), 3,74 (q, <i>J</i> _{HF} =9,3 Hz, 2H), 3,45-3,23 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 4H), 1,57-1,41 (m, 1H); 473,2
138	Ejemplo 106; C125		7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88-3,71 (m, 3H), 3,87 (dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =10,2, 7,4 Hz, 1H), 3,67 (br dd, la mitad del patrón ABX, <i>J</i> =10,2, 5,1 Hz, 1H), 3,40-3,19 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,58 (dd, <i>J</i> =13,3, 7,0 Hz, 1H), 1,51-1,36 (m, 1H); 471,2
139	Ejemplo 106; C125		5,31-5,19 (m, 1H), 4,70-4,59 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,45-3,23 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (br d, <i>J</i> =6,5 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,09 (br d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6H); 447,3
140	Ejemplo 106; C125		5,31-5,19 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,45-3,24 (m, 2H), 2,99 (br d, <i>J</i> =7,5 Hz, 2H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 3H), 1,79-1,66 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 1H); 459,2

(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
141	C125 ⁵²		2,82 minutos ²⁶ ; 449
142	C125 ⁵²		2,47 minutos ⁵³ ; 409
143	C125 ⁵²		2,86 minutos ²⁶ ; 423
144	C125 ⁵²		2,80 minutos ²⁶ ; 411
145	C125 ⁵²		2,44 minutos ⁵³ ; 409

(continuación)

Ejemplo número	Procedimiento de síntesis; Materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
146	C125 ⁵²		2,26 minutos ⁵³ ; 432
147	Ejemplo 97; C107		Mezcla de 2 diastereómeros; 2,77 minutos ¹³ ; 399,3
148	Ejemplo 33 ^{54,55} ; C79		¹ H RMN (400 MHz, D ₂ O), picos característicos: δ 7,84 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,63 (br dd, la mitad del patrón ABX, J=7,8, 7,6 Hz, 2H), 5,44-5,34 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,70 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,65-3,22 (m, 5H), 2,98 (dd, J=7,6, 7,4 Hz, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,95 (dd, J=13,7, 9,2 Hz, 1H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,74-1,62 (m, 7H), 1,54-1,33 (m, 6H); 547,3
149	Ejemplo 33 ^{56,57} ; Examp le 91		¹ H RMN (400 MHz, D ₂ O) δ 7,83-7,78 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,65 (br dd, J=7,8, 7,4 Hz, 2H), 5,47-5,37 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 1H), 3,83 (br dd, J=5,1, 4,9 Hz, 2H), 3,78-3,63 (m, 1H), 3,71 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,36-3,13 (m, 2H), 3,11-3,0 (m, 2H), 2,99 (dd, J=7,6, 7,4 Hz, 4H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 6H), 1,74-1,64 (m, 6H), 1,53-1,34 (m, 4H); 533,1
150	Ejemplo 33 ^{58,59} ; C125		¹ H RMN (400 MHz, D ₂ O), picos característicos: δ 7,92-7,85 (m, 2H), 7,35 (br dd, J=8,9, 8,8 Hz, 2H), 5,44-5,35 (m, 1H), 4,78-4,66 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,87 (dd, J=10,0, 7,9 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,98 (dd, J=7,7, 7,5 Hz, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,97 (dd, J=13,5, 9,3 Hz, 1H), 1,91-1,79 (m, 5H), 1,73-1,63 (m, 5H), 1,55-1,33 (m, 7H); 565,3

35. Se sintetizó intermedio (3R)-3-[[fenilsulfonil](propan-2-il)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo mediante una reacción de Mitsunobu entre **C48** y 2-propanol.
- 5 36. Antes de la desprotección final, el intermedio 3-[[3-fluorofenil]sulfonil] amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[[4-metoxibencil]oxi]propan-2-ilo se desprotonó con tert-butóxido de potasio y se metió con sulfato de dimetilo para producir 3-[[3-fluorofenil]sulfonil] (metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[[4-metoxibencil]oxi]propan-2-ilo.
- 10 37. Los Ejemplos 108 y 109 se sintetizaron como una mezcla y se separaron en los diastereómeros componentes usando cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Phenomenex Lux Amylose-2, 5 µm; Fase móvil: 87,5: 12,5 dióxido de carbono/2-propanol). El Ejemplo 108 fue el primer diastereoisómero que eluyó y el Ejemplo 109 fue el segundo diastereoisómero que eluyó.
- 15 38. Los Ejemplos 110 y 111 se sintetizaron como una mezcla y se separaron en los diastereómeros componentes usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Phenomenex Lux Amylose-2, 5 µm; Fase móvil: 85:15 dióxido de carbono/2-propanol). El ejemplo 110 fue el primer diastereoisómero que eluyó y el ejemplo 111 fue el segundo diastereoisómero que eluyó.
39. En este caso, los 2 diastereómeros del producto no se separaron.
40. Antes de la desprotección final, el intermedio 3-[[piridin-3-ilsulfonil]amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[[4-metoxibencil]oxi]propan-2-ilo se desprotonó con bis(trimetilsilil)amida de sodio y se metió con yodometano, proporcionando 3-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de(2R)-1,1,1-trifluoro-3-[[4-metoxibencil]oxi]propan-2-ilo.
- 20 41. En este caso, la sulfonilación de **C73** se efectuó usando piridina en tetrahidrofurano, en lugar de bicarbonato de sodio acuoso en diclorometano.
42. El 3-[metil (tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo necesario se sintetizó mediante una reacción de **C99** mediada por carbonato de potasio con tetrahidro-2H-piran-4-sulfonamida. El 3-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil]amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo resultante se metiló luego usando hidruro de sodio y yodometano.
- 25 43. Antes de la desprotección final, el intermedio 3-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[[4-metoxibencil]oxi]propan-2-ilo se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna: Chiral Technologies Chiralcel OD, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B : Hidróxido de amonio al 0,1 % en 2-propanol; Gradiente: 30 % a 35 % B). El primer diastereoisómero eluyente se asignó como DIAST-1 y el segundo diastereoisómero eluyente como DIAST-2.
- 30 44. La reacción de **C99** con ácido [3-(trifluorometoxi)fenil]borónico se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis de la mezcla de **C100** y **C101** a partir de **C99** en el Ejemplo 95. El producto se desprotegió con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y diclorometano para proporcionar la sal hidrocioruro de 3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano requerida.
- 35 45. La reacción de 3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo con bromuro de 3-clorofenilmagnesio proporcionó 3-(3-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo. Este se sometió a trietilsilano, dietil eterato de trifluoruro de boro y ácido trifluoroacético, proporcionando desoxigenación parcial, seguida de hidrogenación en metanol y ácido acético, para producir 3-(3-clorofenil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano.
- 40 46. En este caso, la primera etapa fue una formación de amida, en lugar de una formación de sulfonamida. Se hizo reaccionar 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo con el ácido carboxílico apropiado usando tetrafluoroborato de 2-[2-oxo-1(2H)-piridil]-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) y N,N-diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida.
- 45 47. Se desprotonó el 3-hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo con tert-butóxido de potasio y se hizo reaccionar con 2-cloropiridina para producir el 3-(piridin-2 -iloxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato.
- 50 48. La mezcla de los Ejemplos 129 y 130 se separó en sus diastereómeros componentes usando HPLC en fase reversa (Columna: Phenomenex Luna C18, 5 µm; Fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 25 % al 45 % B). El primer diastereoisómero que eluyó fue el Ejemplo 129 y el segundo diastereoisómero que eluyó fue el Ejemplo 130.
49. La reacción de 3-hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo con hidruro de sodio y bromuro de bencilo proporcionó 3-(benciloxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato, que se desprotegió con ácido clorhídrico para proporcionar el 3-(benciloxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano requerido.

50. El 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo se convirtió en 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C73** a partir de 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo en el Ejemplo 27. En este caso, el catalizador de paladio empleado para la etapa final fue tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).
51. La reacción de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo (véase la nota al pie 50) con pirrolidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (véase E. Bridgeman and N. C. O. Tomkinson, Synlett 2006, 243-246) en presencia de N,N-diisopropiletilamina proporcionó 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-[(4-metoxibencil)oxi]propan-2-ilo, que se desprotegió con ácido trifluoroacético para producir el Ejemplo 133.
52. El compuesto **C125** se hizo reaccionar con el ácido carboxílico apropiado usando 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано y N,N-diisopropiletilamina en 1,4 -dioxano. El producto resultante se desprotegió con ácido trifluoroacético para producir el Ejemplo.
53. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,05 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 5 % de B durante 0,5 minutos; Del 5 % al 100 % de B durante 2,9 minutos; 100 % de B durante 0,8 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.
54. En este caso, **C79** se sintetizó a partir de **C50**, mediante desprotección con ácido p-toluenosulfónico y conversión de la amina resultante en **C79** usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C84** a partir de **C85** en la síntesis alternativa del Ejemplo 32.
55. En este caso, el producto final no precipitó de la mezcla de reacción. Por tanto, la mezcla de reacción se concentró al vacío; el residuo se disolvió en metanol caliente, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se cristalizó a partir de metanol/tert-butil metil éter para producir el Ejemplo 148.
56. Se acidificó una solución acuosa del Ejemplo 91 con ácido clorhídrico concentrado a 0 °C. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el fosfato requerido (neutro) del Ejemplo 91.
57. En este caso, el producto final no precipitó de la mezcla de reacción. Por tanto, la mezcla de reacción se concentró al vacío; el residuo se disolvió en metanol caliente, se enfrió hasta 0 °C y se trató con tert-butil metil éter. La filtración proporcionó el Ejemplo 149.
58. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, **C125** se convirtió en (3R)-3-[[[(4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxi]propan-2-ilo. La formación de fosfato, usando la química empleada para la conversión de **15** a **C79** en el Ejemplo 30, proporcionó luego el (3R)-3-[[[(4-fluorofenil)sulfonil] (metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-(fosfonooxi)]propan-2-ilo.
59. En este caso, después de que la mezcla de reacción se hubo calentado a 40 °C, se trató lentamente con tert-butil metil éter (3 ml). Una vez que la suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y luego a 0 °C, se filtró para producir el Ejemplo 150.

Ejemplo AA: Ensayos enzimáticos de MAGL y FAAH

La evaluación de la inhibición de MAGL utiliza monoacilglicerol lipasa recombinante humana y el sustrato fluorogénico 7-hidroxycumarinil araquidonato (7-HCA, Biomol ST-502). Se mancharon 400 nl de un compuesto de prueba a una concentración decreciente (que varía de 150 µM hasta 1,5 nM) en una placa posterior de 384 pocillos (PerkinElmer, 6007279) usando un Labcyte Echo, seguido de la adición de 10 µl de enzima MAGL en tampón de ensayo. (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, Triton X-100 al 0,1 % y glicerina al 25 %). Se añadió un volumen igual de 7-HCA en tampón de ensayo con DMSO al 10 % bien sea inmediatamente (T= 0 min) o después de una incubación de 30 minutos (T= 30 min) para iniciar la reacción. La concentración final de la enzima MAGL fue 88 pM y el sustrato 7-HCA fue 5 µM. Después de estas diluciones, la concentración final del compuesto de prueba osciló entre 3 µM y 0,03 nM. Se dejó que la reacción progresara durante 60 minutos, después de lo cual se leyó la placa a una Ex/Em de 340/465. El porcentaje de inhibiciones se calculó en base a los pocillos de control que no contenían compuesto (0 % de inhibición) y un compuesto de control (por ejemplo, un inhibidor de MAGL cuya actividad se conoce o se informó previamente en la bibliografía, tal como uno con aproximadamente un 100 % de inhibición). Los valores de IC₅₀ se generaron en base a un modelo de ajuste de cuatro parámetros utilizando el software ABASE de IDBS. Véase, por ejemplo, Wang, Y. et al., "A Fluorescence-Based Assay for Monoacylglycerol Lipase Compatible with Inhibitor Screening", Assay and Drug Development Technologies, 2008, vol. 6 (3) págs. 387-393 (que informa de un ensayo para medir la actividad MAGL).

Para medir la inactivación de MAGL, se realizó el mismo protocolo para el ensayo IC₅₀ de inhibición de MAGL (T= 0 min) con datos recolectados cada minuto para adquirir curvas de progreso de la enzima a concentraciones

decrecientes de compuesto. Los valores de K_{obs} se calcularon a partir de estos datos y las relaciones de k_{inact}/K_i se determinaron a partir de un gráfico de los valores de K_{obs} versus las concentraciones de compuesto.

La evaluación de la inhibición de FAAH utiliza FAAH recombinante humana y el sustrato fluorescente, Araquidonoil-AMC. Se mancharon 400 nl de un compuesto de prueba a concentraciones decrecientes en una placa posterior de 384 pocillos (PerkinElmer, 6007279) usando un Labcyte Echo, seguido de la adición de 10 μ l de enzima FAAH (Cayman 10010183) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 9,0, EDTA 1 mM). Después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 10 μ l de Araquidonoil-AMCA en tampón de ensayo con DMSO al 16 %. La concentración final de la enzima FAAH fue de 0,0125 Unidades y se usó sustrato AAMCA a la K_m de 5 μ M. Después de estas diluciones, la concentración final del compuesto de prueba osciló de 3 μ M hasta 0,03 nM. Se dejó que la reacción progresara durante 60 minutos, después de lo cual se leyó la placa en un lector FlexStation de Molecular Devices a una Ex/Em de 355/460. El porcentaje de inhibiciones se calculó en base a los pocillos de control que bien sea no contenían compuesto (0 % de inhibición) o un compuesto de control (por ejemplo, un inhibidor de FAAH cuya actividad se conoce o se informó previamente en la literatura, tal como uno con aproximadamente un 100 % de inhibición). Los valores de IC_{50} se generaron en base a un modelo de ajuste de cuatro parámetros utilizando el software ABASE de IDBS.

Tabla AA-1. Datos biológicos (MAGL IC_{50} , FAAH IC_{50} y MAGL k_{inact}/K_i) para los Ejemplos 1 - 150.

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC_{50} (μ M) ^a	MAGL (T= 30 min) IC_{50} (μ M) ^a	FAAH (T= 30 min) IC_{50} (μ M) ^a	MAGL k_{inact}/K_i (1/s por M) ^a
1	(1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(5-metoxipiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,085	0,014	N.D. ^b	7806
2	4-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,056	0,008	1,14 ^d	6109
3	(1 α ,5 α ,6 α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,035	0,003	2,48	20005
4	4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C25 , DIAST-1]	0,166 ^d	0,019 ^d	N.D.	5489
5	4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C26 , DIAST-2]	1,70 ^d	0,161 ^d	N.D.	N.D.
6	4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,083 ^c	0,007 ^c	>30,0 ^d	13406
7	4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,029 ^c	0,003 ^c	>24,1	29124
8	(3S)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,057	0,005	>30,0 ^d	6754
9	(3R)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,040	0,004	>30,0 ^d	8588

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
10	4-[(5-ciclopropilopiridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,077 ^c	0,007 ^c	>30,0 ^d	5205
11	4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,014	0,001	>30,0 ^d	147964
12	2-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,188	0,017	>30,0 ^d	1801
13	(3aR,6aS)-5-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]hexahidropirroló [3,4-c]pirroló-2(1H)-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,368	0,035	N.D.	N.D.
14	4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,485	0,045	N.D.	N.D.
15	(3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,017	0,002	N.D.	44421
16	4-hidroxi-4-[(fenilsulfonil)amino]metilpiperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	1,84	0,161	N.D.	N.D.
17	4-(4-fluorobencil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,951	0,110	N.D.	N.D.
18	2-etil-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,524	0,049	N.D.	N.D.
19	4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo	0,095	0,008	>30,0 ^d	2397
20	4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo, ENT-1	0,061	0,006	>30,0 ^d	4611
21	4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1,1,3,3-pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo, ENT-2	0,599	0,053	N.D.	N.D.
22	4-(morfolin-4-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	2,638	0,192	N.D.	N.D.

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
23	3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	>1,52	0,078	N.D.	N.D.
24	4-hidroxi-4-{[metil(fenilsulfonyl)amino]metil}piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	1,90 ^d	0,195 ^d	N.D.	N.D.
25	4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,794 ^d	0,071 ^d	N.D.	N.D.
26	4-(isoquinolin-1-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de ácido trifluoroacético	0,031	0,002	7,73 ^d	16949
27	3-(piridin-2-ilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,484	0,043	N.D.	N.D.
28	3,3-dióxido 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-3-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,696	0,085	N.D.	N.D.
29	4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-3-hidroxi-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,109 ^c	0,024 ^c	N.D.	85270
30	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[{(3R)-3-[metil(fenilsulfonyl)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il}carbonil)oxi]propilo, sal de disodio	>3,00 ^{d,e}	0,549 ^e	N.D.	N.D.
31	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[{(3R)-3-[(fenilsulfonyl)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il}carbonil)oxi]propilo, sal de disodio	>3,00 ^d	>3,00 ^d	N.D.	N.D.
32	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[{(4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il}carbonil)oxi]propilo, sal de disodio	>3,00 ^{d,e}	>3,00 ^{d,e}	N.D.	N.D.
33	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[{(4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il}carbonil)oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina	>3,00 ^{d,e}	>3,00 ^{d,e}	N.D.	N.D.
34	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[{(4-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il}carbonil)oxi]propilo, sal de disodio	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
35	4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,339	0,032 ^d	N.D.	N.D.

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
36	(1α,5α,6α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de rel-(2S,3R)-1,1,1,4,4,4-hexafluoro-3-hidroxiбутан-2-ilo	0,132	0,012	13,2	3736
37	(1α,5α,6α)-6-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo	0,357 ^c	0,027	N.D.	1616
38	4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo	1,47	0,077	N.D.	N.D.
39	(1α,5α,6α)-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1,1,3,3-pentafluoro-4-hidroxiбутан-2-ilo	0,034	0,002	6,012	9893
40	(3aR,6aS)-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo	0,494	0,050	N.D.	N.D.
41	2-(4-fluorobencil)-2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo	1,58	0,166	N.D.	N.D.
42	4-(4-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo	0,304 ^c	0,032	N.D.	2591
43	4-[1-(4-fluorofenil)etil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo, sal de formiato	0,145	0,013	>30,0 ^d	3478
44	4-[1-(4-fluorofenil)etil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo, DIAST-1	0,179	0,017	>30,0 ^d	3701
45	4-[1-(4-fluorofenil)etil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo, DIAST-2	0,191	0,018	>30,0 ^d	3134
46	4-[[[(4-fluorobencil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo	0,560	0,046	N.D.	N.D.
47	4-[[[(4-fluorofenil)sulfonil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo	0,174	0,017	>30,0	5046
48	(3aR,6aS)-5-(4-ciclopropilopiridin-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiпропан-2-ilo	>3,00 ^d	0,926	N.D.	N.D.

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
49	4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	>3,00 ^d	0,654	N.D.	N.D.
50	4-[[4-(4-fluorobencil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,857	0,071	N.D.	N.D.
51	4-[[4-(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,043	0,004	>30,0 ^d	10340
52	4-[[3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,056	0,005	>30,0 ^d	7262
53	4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,053	0,006	>30,0	6900
54	4-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de ácido trifluoroacético	>3,00 ^d	>1,68	N.D.	N.D.
55	4-[[2-(piridin-2-il)etil]sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de ácido trifluoroacético	0,447	0,043	N.D.	N.D.
56	4-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de ácido trifluoroacético	2,34	0,167	N.D.	N.D.
57	4-[[5-metilpiridin-2-il]oxi]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,126	0,010	N.D.	5998
58	4-[[5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il]oxi]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,249	0,033	N.D.	N.D.
59	4-[[3-cloro-4-metilfenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,015	0,001	N.D.	59048
60	4-[[3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,037	0,002	N.D.	19870
61	4-[[3,5-dimetilpiridin-2-il]oxi]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,053	0,005	N.D.	7304

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
62	4-({[(4-fluorofenil)sulfonyl](metil)amino}metil)piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,067 ^d	0,007 ^d	>30,0 ^d	216
63	4-{{[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,007	0,001	3,01	7347
64	4-{{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]oxi}piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,550	0,042	N.D.	N.D.
65	4-{{[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]oxi}piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,359	0,030	N.D.	N.D.
66	4-{{[3-(propan-2-il)fenil]sulfonyl}-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,003	0,0002	7,87 ^d	430364
67	4-(bencilsulfamoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,029	0,004	N.D.	30591
68	4-{{[4-etinilfenil]sulfonyl}-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,056	0,006	>30,0 ^d	16586
69	(1α,5α,6α)-6-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,104	0,011	N.D.	4621
70	4-{{[4-fluorofenil]sulfonyl}-5-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-1	0,655	0,069	N.D.	N.D.
71	4-{{[4-fluorofenil]sulfonyl}-5-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-2	0,099	0,017	N.D.	9358
72	3-(4-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,220	0,028	N.D.	N.D.
73	4-{{[3-fluoro-4-metilfenil]sulfonyl}-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,005	0,001	>30,0 ^d	96515
74	4-{{[piridin-2-ilmetil]sulfamoil}-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,392	0,052	N.D.	N.D.
75	4-{{[5-(hidroximetil)piridin-2-il]oxi}piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,688	0,079	N.D.	N.D.

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
76	4-(5-metilpirimidin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,658	0,083	N.D.	N.D.
77	4-[(3-etilfenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,005	0,001	5,95 ^d	403739
78	4-[[4-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,006	0,001	2,58 ^d	16865
79	4-[(3-etinilfenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,007	0,001	10,0	26513
80	4-[1-(4-etinilfenil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,007	0,001	7,92 ^d	126124
81	(1α,5α,6α)-6-[1-(4-etinilfenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,008	0,001	7,54 ^d	45138
82	(1α,5α,6α)-6-[1-(4-etinilfenil)-1H-pirazol-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (2S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	>2,75	0,598	N.D.	N.D.
83	4-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,019 ^c	0,002 ^c	>30,0 ^d	21997 ^d
84	4-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,026	0,002	19,2 ^d	49166
85	fosfato de metil (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[4-(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo, sal de amonio	>3,00 ^d	0,818	N.D.	N.D.
86	4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-3-[[dimetoxifosforil]oxi]-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo	0,097	0,008	N.D.	132
87	fosfato de etil (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[4-(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo, sal de amonio	0,198	0,015	N.D.	N.D.
88	4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-3-[[dietoxifosforil]oxi]-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo	>3,00 ^d	>3,00 ^d	N.D.	N.D.

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
89	4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (9R)-10,10,10-trifluoro-6-hidroxi-2-metil-6-oxido-5,7-dioxa-2-aza-6λ ⁵ -fosfadecan-9-ilo	>3,00 ^d	>3,00 ^d	N.D.	N.D.
90	2-(trimetilamonio)etil fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[{4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il}carbonil)oxi]propilo	>3,00 ^d	>3,00 ^d	N.D.	N.D.
91	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[{4-(fenilsulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il}carbonil)oxi]propilo, sal de disodio	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
92	(3R)-3-[etil(fenilsulfonyl)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,006	0,001	>30 ^d	215500
93	(3R)-3-[(ciclopropilosulfonyl)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,318 ^c	0,029 ^c	>30 ^d	3282
94	(3S)-3-[(ciclopropilosulfonyl)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,316 ^c	0,027 ^c	>30 ^d	3764
95	3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C101, ENT-2]	0,016	0,001	8,72	131495
96	3-fenil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C100, ENT-1]	0,062	0,005	9,52	18560
97	3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,192	0,020	>30 ^d	1897
98	2-(2-fluorobenzoyl)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,071 ^c	0,007 ^c	>30 ^d	4933
99	3-[benzoyl(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C112, DIAST-2]	0,107	0,011	>30 ^d	16883
100	3-[benzoyl(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C111, DIAST-1]	0,086	0,010	>28,7	5664
101	3-(1,1-dioxido-1,2-benzotiazol-2(3H)-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,180	0,021	6,54	2454

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
102	3-[(5-metilpiridin-2-il)metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,215	0,026	18,3	1336
103	3-(1H-pirazol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C120, DIAST-2]	0,334	0,030	>30 ^d	N.D.
104	3-(1H-pirazol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde C119, DIAST-1]	1,86	0,157	N.D.	N.D.
105	2-(fenilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,022	0,002	9,76	59993
106	(3R)-3-[(ciclopropilometil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,238	0,020	>30 ^d	2856
107	(3R)-3-[(fenilsulfonil)(propan-2-il)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,010	0,001	>30 ^d	127771
108	3-[(3-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-1	0,051	0,003	10,7	15960
109	3-[(3-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-2	0,021	0,002	>30 ^d	34918
110	3-[(4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-1	0,070	0,006	7,09	8796
111	3-[(4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-2	0,028	0,002	>30 ^d	33483
112	3-[(ciclopentilsulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,064	0,007	>30 ^d	14232
113	3-[(cyclobutilsulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,139	0,010	>25,5	6254
114	3-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,163	0,015	>30 ^d	6263

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL K _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
115	3-[metil(pirimidin-5-ilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,341	0,027	>30 ^d	2917
116	3-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde DIAST-2 en la nota al pie 43, Tabla 6]	0,986	0,084	N.D.	N.D.
117	3-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo [Desde DIAST-1 en la nota al pie 43, Tabla 6]	1,97	0,153	N.D.	N.D.
118	3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,002	0,0004	>24,8	172844
119	3-(3-clorofenil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,032	0,003	3,57	23176
120	3-(6-fluoropiridin-3-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,166	0,021	>30 ^d	1516
121	3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,149	0,020	14,7	1207
122	3-(piridin-3-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de trifluoroacetato	0,385	0,032	N.D.	N.D.
123	3-(6-metilpiridin-3-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de trifluoroacetato	0,349	0,030	24,6	N.D.
124	2-(ciclopentilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,092	0,010	>30 ^d	6720
125	2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,065	0,007	>30 ^d	5464
126	2-benzoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,112	0,012	>30 ^d	3723
127	2-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,163	0,017	>30 ^d	2067
128	2-(piridin-2-ilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,423	0,050	N.D.	N.D.

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
129	3-(piridin-2-iloxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-1	>3 ^d	0,474	N.D.	N.D.
130	3-(piridin-2-iloxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-2	0,076	0,006	25,7	12483
131	3-(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,086	0,011	17,4	4241
132	3-(benciloxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,130	0,012	N.D.	8426
133	2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,174	0,020	4,75	3614
134	2-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,096	0,007	>23,4	9930
135	2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,168	0,013	>30 ^d	4723
136	(3R)-3-[metil(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,052	0,005	>30 ^d	15516
137	(3R)-3-{metil[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]amino}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,126	0,011	>30 ^d	7582
138	(3R)-3-{metil[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]amino}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,185	0,015	16,3	2154
139	(3R)-3-{metil[(2-metilpropil)sulfonil]amino}-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,153	0,015	>30 ^d	3058
140	(3R)-3-[[cyclobutilmetil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,094	0,009	>30 ^d	4595
141	(3R)-3-[(3-fluorobenzoil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,077	0,007	>30 ^d	3519
142	(3R)-3-[(cyclobutylcarbonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,084	0,009	>30 ^d	3961

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del compuesto	MAGL (T= 0 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	FAAH (T= 30 min) IC ₅₀ (μM) ^a	MAGL k _{inact} /K _i (1/s por M) ^a
143	(3R)-3-[(cyclobutylacetil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,096	0,010	>30 ^d	2585
144	(3R)-3-[metil(3-metilbutanoil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,105	0,010	>30 ^d	2802
145	(3R)-3-[(ciclopropiloacetil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,198	0,019	>30 ^d	1476
146	(3R)-3-[metil(piridin-2-ilcarbonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, sal de formiato	0,539	0,048	N.D.	N.D.
147	3-(3-cyanofenil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo	0,060	0,006	>26,4	5973
148	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[(3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil]oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina	>3 ^d	>1,23	N.D.	N.D.
149	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
150	fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[(3R)-3-[[4-fluorofenil]sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil]oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

a. Los valores de IC₅₀ informados o los valores de k_{inact}/K_i son la media geométrica de 2 - 4 determinaciones, a menos que se indique otra cosa.

b. N.D. = no determinado

c. El valor de IC₅₀ informado o el valor de k_{inact}/K_i es la media geométrica de ≥5 determinaciones.

d. El valor de IC₅₀ o valor de k_{inact}/K_i proviene de una única determinación.

e. En este caso, se probó el fosfato correspondiente por sí mismo, en lugar de la sal.

Ejemplo BB: datos de profármaco in vivo

Ratas

- 5 Los compuestos de prueba (Ejemplos 31 y 32) se administraron por vía intravenosa a grupos de dos ratas. Las características de las ratas experimentales se dan en la Tabla BB-1.

Tabla BB-1: Características de las ratas experimentales utilizadas en el estudio

Especies	Ratas
Tipo	Wistar Hann

(continuación)

Número y sexo	2 machos
Edad aproximada	7-11 semanas
Peso corporal aproximado	250-320 g al inicio del tratamiento
Fuente	Charles River Labs

5 Se tomaron muestras de sangre en diversos momentos después de la administración y se sometieron a análisis para el compuesto original (Ejemplos 9 o 6) y el compuesto profármaco (Ejemplos 31 o 32, respectivamente) usando un ensayo LC-MS-MS. Los parámetros farmacocinéticos derivados de los datos analíticos en plasma se determinaron utilizando Watson LIMS 7.2.003 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Los resultados se dan en las Tablas BB-2 a BB-5.

Tabla BB-2: Parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 31 en ratas Wistar Hann después de la administración IV a 1,48 mg/kg

Parámetro	Unidades	Rata sujeto 01	Rata sujeto 02	Media	S.D
Dosis original (Ejemplo 31)	mg/kg	1,48	1,48		
Intervalo AUC		(0-0,5 Horas)	(0-0,25 Horas)		
AUC	ng*Horas/ml	43,1	42,9	43,0	
Extrap. AUC	ng*Horas/ml	43,6	43,6	43,6	
% de Extrap. AUC	%	1,19	1,62	1,41	
Co	ng/ml	399	553	476	
CL	ml/min/kg	566	566	566	
T1/2	Horas	0,0805	0,0445	0,0625	
Vdss	L/kg	2,86	1,59	2,23	
Constantes de Tasa	1/Horas	8,61	15,6	12,1	
Puntos de regresión	Horas	0,083, 0,25, 0,5	0,083, 0,25		

10

Tabla BB-3: Parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 9 en ratas Wistar Hann después de la administración IV del Ejemplo 31 a 1,48 mg/kg

Parámetro	Unidades	Rata sujeto 01	Rata sujeto 02	Media	S.D.
Dosis original	mg/kg	1,48	1,48		
(Ejemplo 31)					

(continuación)

Parámetro	Unidades	Rata sujeto 01	Rata sujeto 02	Media	S.D.
Cmáx	ng/ml	253	378	316	
Tmáx	Horas	0,083	0,083	0,083	
AUC	ng*Horas/ml	118	173	146	
Extrap. AUC	ng*Horas/ml	121	178	150	
% de Extrap. AUC	%	2,08	2,83	2,46	
Constantes de Tasa	1/Horas	0,560	0,440	0,500	
T1/2	Horas	1,24	1,57	1,41	
Puntos de regresión	Horas	4, 7	1,2,4,7		

Tabla BB-4: Farmacocinética del Ejemplo 32 en ratas después de la administración IV del Ejemplo 32 (2 mg/kg activo)

Parámetro	Unidades	Rata sujeto 03	Rata sujeto 04	Media	S.D.
Dosis original (Ejemplo 32)	mg/kg	2	2		
Intervalo AUC		(0-1 Horas)	(0-0,5 Horas)		
AUC	ng*Horas/ml	185	133	159	
Extrap. AUC	ng*Horas/ml	185	134	160	
% de Extrap. AUC	%	0,232	0,832	0,532	
Co	ng/ml	4480	3040	3760	
CL	ml/min/kg	180	249	215	
T1/2	Horas	0,147	0,0971	0,122	
Vdss	L/kg	0,515	0,679	0,597	
Constantes de Tasa	1/Horas	4,73	7,14	5,94	
Puntos de regresión	Horas	0,5, 1	0,25, 0,5		

Tabla BB-5: Parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 6 en ratas Wistar Hann después de la administración IV del Ejemplo 32 a 2 mg/kg

Parámetro	Unidades	Rata sujeto 03	Rata sujeto 04	Media	S.D.
Dosis original (Ejemplo 32)	mg/kg	2	2		

(continuación)

Parámetro	Unidades	Rata sujeto 03	Rata sujeto 04	Media	S.D.
C _{máx}	ng/ml	234	384	309	
T _{máx}	Horas	0,083	0,033	0,058	
AUC	ng*Horas/ml	102	213	158	
Extrap. AUC	ng*Horas/ml	109	215	162	
% de Extrap. AUC	%	6,04	0,880	3,46	
Constantes de Tasa	1/Horas	2,86	1,57	2,22	
T _{1/2}	Horas	0,242	0,442	0,342	
Puntos de regresión	Horas	0,25, 0,5, 1	0,5, 1, 3		

Perros

5 Los compuestos de prueba (Ejemplos 31 y 32) se administraron por vía intravenosa a grupos de dos perros. Las características de los perros experimentales se dan en la Tabla BB-6.

Tabla BB-6: Características de los perros experimentales utilizados en el estudio

Especies	Perros
Tipo	Beagle
Número y sexo	2 machos
Edad aproximada	2-5 años
Peso corporal Aprox.	9 - 13 kg al inicio del tratamiento
Fuente	Marshall Farms

10 Se tomaron muestras de sangre en diversos momentos después de la administración y se sometieron a análisis para el compuesto original (Ejemplo 9 o 6) y su compuesto profármaco (Ejemplo 31 o 32, respectivamente) usando un ensayo LC-MS-MS. Los parámetros farmacocinéticos derivados de los datos analíticos en plasma se determinaron utilizando Watson LIMS 7.2.003 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Los resultados se dan en las Tablas BB-7 a BB-10.

Tabla BB-7: Parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 31 en perros Beagle después de la administración IV a 0,7 mg/kg

Parámetro	Unidades	Perro sujeto 01	Perro sujeto 02	Media	S.D.
Dosis original (Ejemplo 31)	mg/kg	0,7	0,7		
Intervalo AUC		(0-0,5 Horas)	(0-0,5 Horas)		

15

ES 2 823 049 T3

(continuación)

Parámetro	Unidades	Perro sujeto 01	Perro sujeto 02	Media	S.D.
AUC	ng*Horas/ml	108	53,8	80,9	
Extrap. AUC	ng*Horas/ml	108	53,9	81,0	
% de Extrap. AUC	%	0,181	0,103	0,142	
Co	ng/ml	1630	821	1230	
CL	ml/min/kg	108	216	162	
T1/2	Horas	0,0614	0,0620	0,0617	
Vdss	L/kg	0,235	0,465	0,350	
Constantes de Tasa	1/Horas	11,3	11,2	11,3	
Puntos de regresión	Horas	0,083, 0,25, 0,5	0,083, 0,25, 0,5		

Tabla BB-8: Parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 9 en perros Beagle después de la administración IV del Ejemplo 31 a 0,7 mg/kg

Parámetro	Unidades	Perro sujeto 01	Perro sujeto 02	Media	S.D.
Dosis original (Ejemplo 31)	mg/kg	0,7	0,7		
C _{máx}	ng/ml	614	789	702	
T _{máx}	Horas	0,25	0,083	0,17	
AUC	ng*Horas/ml	1350	1460	1410	
Extrap. AUC	ng*Horas/ml	1550	1560	1560	
% de Extrap. AUC	%	12,6	6,12	9,36	
Constantes de Tasa	1/Horas	0,0648	0,0863	0,0756	
T1/2	Horas	10,7	8,03	9,37	
Puntos de regresión	Horas	4, 7, 24	2, 4, 7, 24		

Tabla BB-9: Parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 32 en perros Beagle después de la administración IV a 1 mg/kg

Parámetro	Unidades	Perro sujeto 03	Perro sujeto 04	Media	S.D.
Dosis original (Ejemplo 32)	mg/kg	1	1		
Intervalo AUC		(0-1 Horas)	(0-1 Horas)		

(continuación)

Parámetro	Unidades	Perro sujeto 03	Perro sujeto 04	Media	S.D.
AUC	ng*Horas/ml	146	229	188	
Extrap. AUC	ng*Horas/ml	146	229	188	
% de Extrap. AUC	%	0,0443	0,150	0,0972	
Co	ng/ml	1220	2370	1800	
CL	ml/min/kg	114	72,8	93,4	
T1/2	Horas	0,136	0,137	0,137	
Vdss	L/kg	0,751	0,357	0,554	
Constantes de Tasa	1/Horas	5,08	5,06	5,07	
Puntos de regresión	Horas	0,25, 0,5, 1	0,25, 0,5, 1		

Tabla BB-10: Parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 6 en perros Beagle después de la administración IV del Ejemplo 32 a 1 mg/kg

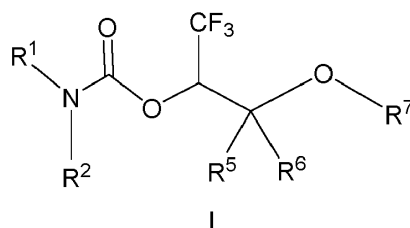
Parámetro	Unidades	Perro sujeto 03	Perro sujeto 04	Media	S.D.
Dosis original (Ejemplo 32)	mg/kg	1	1		
C _{máx}	ng/ml	514	653	584	
T _{máx}	Horas	0,083	0,083	0,083	
AUC	ng*Horas/ml	591	705	648	
Extrap. AUC	ng*Horas/ml	595	710	653	
% de Extrap. AUC	%	0,630	0,733	0,682	
Constantes de Tasa	1/Horas	0,169	0,129	0,149	
T1/2	Horas	4,10	5,36	4,73	
Puntos de regresión	Horas	4, 7, 24	7, 24		

5

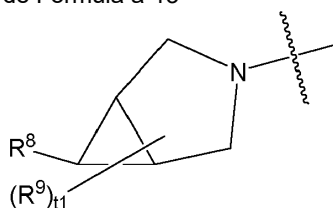
Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

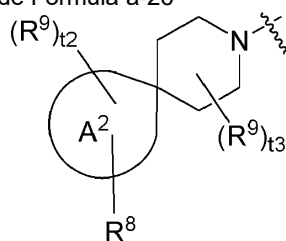


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-13



a-13,

en la que t1 es 0, 1, 2, o 3;
o la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-26



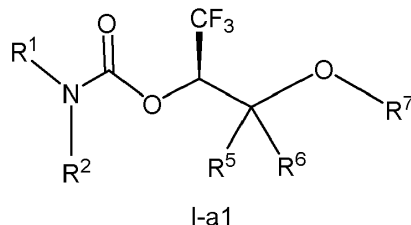
a-26,

- 10 en la que el anillo A² es cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;
t2 es 0, 1, 2, o 3; y
t3 es 0, 1, 2, o 3.;
cada uno de R⁵ y R⁶ es H;
R⁷ es H o -P(=O)(OR⁸¹)(OR⁸²);
15 R⁸ es -L¹-R¹¹, -L²-R¹², -L³-R¹³, -L⁴-R¹⁴, -C(R¹⁵)(Cy¹)(Cy²), -C(R¹⁵)(Cy¹)[-NR²³-S(=O)₂-Cy²], o -L⁵-N(-L⁶-Cy³)(-L⁷-Cy⁴);
cada R⁹ es independientemente OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;
20 cada uno de L¹, L², L³, y L⁴ está independientemente ausente, -(CR²¹R²²)_m-, -NR²³-, -O-, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂-(CR²¹R²²)_n-, -C(=O)-(CR²¹R²²)_n-, -S(=O)₂-NR²³-, -C(=O)-NR²³-, -(CR²¹R²²)_{f1}-NR²³-(CR²¹R²²)_{f2}-, -(CR²¹R²²)_{f1}-O-(CR²¹R²²)_{f2}-, -C(=O)-NR²³-(CR²¹R²²)_p-, o -S(=O)₂-NR²³-(CR²¹R²²)_p-,
L⁵ está ausente o -(CR²¹R²²)-;
L⁶ está ausente o -(CR²¹R²²)-;
L⁷ está ausente, -(CR²¹R²²)-, o -S(=O)₂-;
25 R¹¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³¹ seleccionados independientemente;
R¹² es heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³² seleccionados independientemente;
R¹³ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R³³ seleccionados independientemente;
30 R¹⁴ es alquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más R³⁴ seleccionados independientemente;
R¹⁵ es H, OH, halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, o ciclopropilo;
cada uno de R²¹ y R²² es independientemente H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₃, o ciclopropilo, en la que el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en OH, halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, y ciclopropilo;
35 R²³ es H, alquilo C₁₋₄, o ciclopropilo;
cada uno de R³¹, R³², R³³, y R³⁴ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -N(R^a)(R^b), -N(R^c)(C(=O)R^d), -N(R^c)(S(=O)₂R^d), -C(=O)-N(R^a)(R^b), -C(=O)-R^d, -C(=O)-OR^d, -OC(=O)-R^d, -

$N(R^c)(S(=O)_2R^d)$, $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$, $-SR^d$, $-S(=O)_2R^d$, $-OR^d$, $-OR^{35}$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-10})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en la que cada uno de el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-10})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{36} seleccionados independientemente; y en la que cada uno de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-10})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} está además opcionalmente con uno o más oxo; cada R^{35} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-10})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en la que cada uno de el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-10})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)N$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, oxo, $-OH$, $-OC(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-OC(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-NHC(=O)$ alquilo C_{1-4} , $-NHC(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-NHC(=O)N$ alquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-4} ; cada R^{36} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, $-N(R^a)(R^b)$, $-N(R^c)(C(=O)R^d)$, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-R^d$, $-C(=O)-OR^d$, $-OC(=O)-R^d$, $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$, $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$, $-SR^d$, $-S(=O)_2R^d$, y $-OR^d$, en la que cada uno de el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , $-N(R^a)(R^b)$, $-N(R^c)(C(=O)R^d)$, $-C(=O)-OR^d$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^d$, $-C(=O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^c)(S(=O)_2R^d)$, $-S(=O)_2-N(R^a)(R^b)$, $-SR^d$, $-S(=O)_2R^d$, y $-OR^d$; cada uno de R^{81} y R^{82} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} , en la que cada uno de el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-OH$, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} ; o OR^{81} y OR^{82} , junto con la $P(=O)$ a la que están unidos, forman heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-OH$, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y cicloalquilo C_{3-6} ; cada uno de Cy^1 , Cy^2 , Cy^3 , y Cy^4 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} ; cada R^a es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , o (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} ; cada R^b es independientemente H o seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en la que cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroxialquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-N$ (alquilo C_{1-4})₂, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} ; o R^a y R^b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, each opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, oxo, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CN$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} ; cada R^c es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , y (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} ; cada R^d es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en la que cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, oxo, $-S$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} ; cada uno de f_1 y f_2 es independientemente 0, 1, o 2, siempre que la suma de f_1 y f_2 sea 1, 2 o 3; m es 1, 2, o 3;

n es 1, 2, o 3; y
p es 1, o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de I-a1:

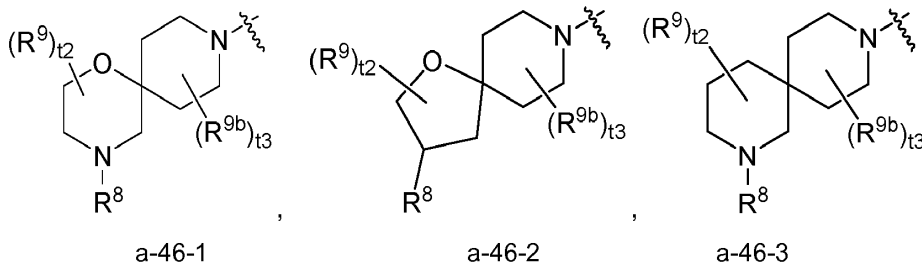


5

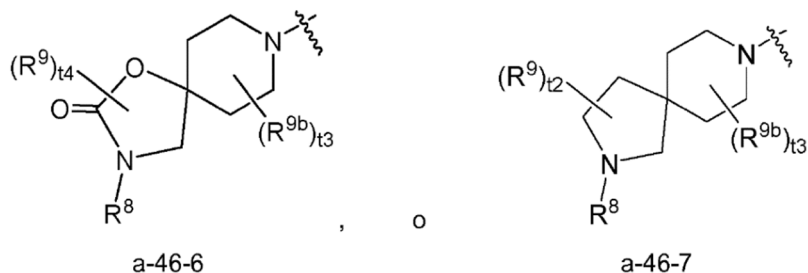
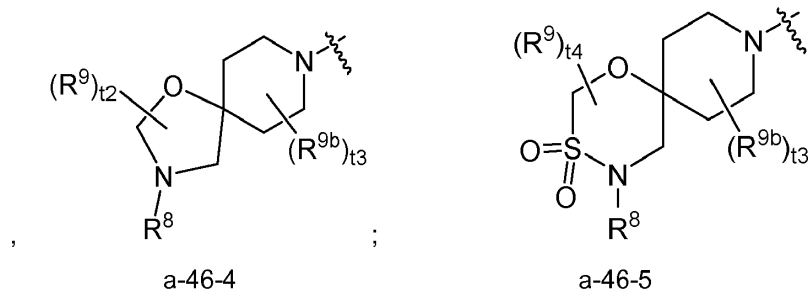
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1, a-46-2, a-46-3, a-46-4, a-46-5, a-46-6, o a-46-7:



10



t2 es 0, 1, 2, o 3;
t3 es 0, 1, o 2;
t4 es 0, 1, o 2; y
cada R^{9b} es independientemente F, Cl, metilo o fluoroalquilo C₁.

15

4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-1; R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³; y cada uno de L¹ y L³ es -C(=O)- o -S(=O)₂-.

20

5. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-46-2.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -O-R¹¹ o -O-R¹³.
7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la fracción de "-N(R¹)(R²)" es una fracción de Fórmula a-13 y R⁸ es -L¹-R¹¹ o -L³-R¹³.
8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -R¹¹ o -R¹³.
9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -R¹¹.
10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:
- 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- (3S)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- (3R)-3-[(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- (3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3-hidroxi-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- dihidrógeno fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[(3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil]oxi]propilo;
- dihidrógeno fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo;
- dihidrógeno fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo;
- 4-(4-fluorobencil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 4-[(4-etinilfenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-(4-fluorobencil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- dihidrógeno fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil]oxi]propilo;
- 3-[[[4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-1;
- 3-[[[4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-2;
- (3R)-3-[(ciclopropilosulfonil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[benzoi(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- (3R)-3-[[[ciclopropilometil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- 2-(ciclopentilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- (3R)-3-[metil[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- (3R)-3-[metil[(2-metilpropil)sulfonil]amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo;
- (3R)-3-[(ciclopropiloacetil)(metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo; y
- dihidrógeno fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[[(3R)-3-[[[4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil]oxi]propilo,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

- fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-(((3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil)oxi]propilo, sal de disodio;
 fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil)oxi]propilo, sal de disodio;
 5 fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil)oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina;
 fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil)oxi]propilo, sal de disodio;
 fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil)oxi]propilo, sal de disodio;
 10 fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-(((3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil)oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina;
 fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil)oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina, y
 15 fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-(((3R)-3-[[4-(fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil)oxi]propilo, sal de (bis)-L-lisina.
12. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 13. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 3-[[4-(fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-1; o 3-[[4-(fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo, DIAST-2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Un compuesto de la reivindicación 1 que es dihidrógeno fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-(((3R)-3-[metil(fenilsulfonil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil)oxi]propilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 17. Un compuesto de la reivindicación 1 que es dihidrógeno fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il]carbonil)oxi]propilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Un compuesto de la reivindicación 1 que es dihidrógeno fosfato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-(((3R)-3-[[4-(fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il]carbonil)oxi]propilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
20. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno metabólico; una enfermedad del riñón; vómitos o emesis; náusea; un trastorno alimentario; neuropatía; síndrome de pies ardientes; un trastorno neurodegenerativo; una enfermedad cardiovascular; osteoporosis; osteoartritis; esquizofrenia; depresión; enfermedad bipolar; tremor; discinesia; distonía; espasticidad; síndrome de Tourette; apnea del sueño; pérdida de la audición; una enfermedad ocular; caquexia; insomnio; meningitis; enfermedad del sueño; leucoencefalopatía multifocal progresiva; enfermedad de De Vivo; edema cerebral; parálisis cerebral; síndrome de abstinencia; lesión cerebral traumática; lesión cerebral no traumática; lesión de la médula espinal; convulsiones; exposición a excitotoxinas; 45 isquemia; fibrosis hepática, sobrecarga de hierro, cirrosis del hígado; un trastorno pulmonar; un trastorno del hígado, accidente cerebrovascular; hemorragia subaracnoidea; hemorragia intracerebral; vasoespasmo; síndrome de emaciación por SIDA; isquemia renal; un trastorno asociado con el crecimiento o la proliferación celular anormal; una enfermedad autoinmune; un trastorno inflamatorio; un trastorno del sistema inmunológico; trastorno de estrés posttraumático (PTSD); trastorno de estrés agudo; trastorno de pánico; ansiedad inducida por sustancias; trastorno obsesivo compulsivo (OCD); agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno de ansiedad; trastorno por déficit de 50 atención (ADD); trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); síndrome de Asperger; dolor; una enfermedad desmielinizante; y deterioro cognitivo.