

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 974 090**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2017 PCT/US2017/044871**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2018 WO18026798**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2017 E 17751918 (8)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023 EP 3490990**

(54) Título: **Moduladores de NMDA de espirolactama y métodos de uso de los mismos**

(30) Prioridad:

01.08.2016 US 201662369529 P
09.01.2017 US 201762443915 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2024

(73) Titular/es:

TENACIA BIOTECHNOLOGY (HONG KONG) CO., LIMITED (100.0%)
Rm B3, 19/F Tung Lee Comm Bldg, 91-97 Jervois St Sheung Wan, Hong Kong, HK

(72) Inventor/es:

KHAN, M., AMIN

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 974 090 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

Moduladores de NMDA de espirolactama y métodos de uso de los mismos

5 ANTECEDENTES

Un receptor de N-metil-d-aspartato ("NMDA") es un receptor ionotrópico postsináptico que es sensible, entre otros, a los aminoácidos excitadores glutamato y glicina y al compuesto sintético NMDA. El receptor de NMDA controla el flujo de iones tanto divalentes como monovalentes en la célula neural postsináptica a través de un canal asociado al receptor (Foster y cols., Nature 1987, 329:395-396; Mayer y cols., Trends en Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260). El receptor de NMDA se ha relacionado durante el desarrollo con la especificación de la arquitectura neuronal y la conectividad sináptica, y puede estar implicado en modificaciones sinápticas dependientes de la experiencia. Además, también se cree que los receptores de NMDA están implicados en la potenciación a largo plazo y en trastornos del sistema nervioso central.

10 El receptor de NMDA representa un papel importante en las plasticidad sináptica que subyace a muchas funciones cognitivas superiores, tales como la adquisición de la memoria, la retención y el aprendizaje, así como en ciertas rutas cognitivas y en la percepción del dolor (Collingridge y cols., The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Además, ciertas propiedades de los receptores de NMDA sugieren que pueden estar implicados en el procesamiento 15 de la información en el cerebro que subyace a la propia conciencia.

El receptor de NMDA ha despertado particular interés ya que parece estar implicado en un amplio espectro de trastornos del SNC. A modo de ejemplo, durante la isquemia cerebral provocada por apoplejía o lesión traumática, se liberan cantidades excesivas del aminoácido excitador glutamato desde neuronas dañadas o privadas de oxígeno. 20 Este exceso de glutamato se une a los receptores de NMDA, lo que abre sus canales iónicos regulados por ligandos; a su vez el aflujo de calcio produce un alto nivel de calcio intracelular que activa una cascada bioquímica que da como resultado degradación de proteínas y muerte celular. También se cree que este fenómeno, conocido como excitotoxicidad, es responsable del daño neurológico asociado con otros trastornos que varían de hipoglucemias y parada cardíaca a epilepsia. Además, existen informes preliminares que indican una implicación similar en la 25 neurodegeneración crónica de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y afecciones relacionadas con la enfermedad de Parkinson tales como discinesia y discinesia inducida por L-dopa y enfermedades de Alzheimer. Se ha mostrado que la activación del receptor de NMDA es responsable de convulsiones posapopléjicas y, en ciertos 30 modelos de epilepsia, se ha mostrado que la activación del receptor de NMDA es necesaria para la generación de crisis epilépticas. También se ha reconocido la implicación neuropsiquiátrica del receptor de NMDA ya que el bloqueo 35 del canal de Ca⁺⁺ del receptor de NMDA por la PCP (fenciclidina) anestésica del animal produce un estado psicótico en seres humanos similar a la esquizofrenia (revisado en Johnson, K. y Jones, S., 1990). Además, los receptores de NMDA también se han relacionado con ciertos tipos de aprendizaje espacial.

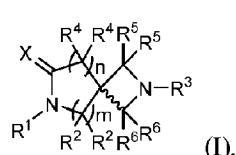
40 Se cree que el receptor de NMDA consiste en varias cadenas proteínicas embebidas en la membrana postsináptica. Los dos primeros tipos de subunidades descubiertos hasta ahora forman una gran región extracelular, que probablemente contiene la mayor parte de los sitios de unión alostéricos, varias regiones transmembranarias arrolladas y plegadas a fin de formar un poro o canal, que es permeable a Ca⁺⁺, y una región carboxiloterminal. La apertura y el cierre del canal está regulado por la unión de diversos ligandos a dominios (sitios alostéricos) de la 45 proteína que reside sobre la superficie extracelular. Se cree que la unión de los ligandos afecta al cambio de conformación en la estructura global de la proteína que finalmente se refleja en que el canal se abra, se abra parcialmente, se cierre parcialmente o se cierre.

Continúa existiendo una necesidad en la técnica de compuestos nuevos y más específicos y/o potentes que sean 50 capaces de modular receptores de NMDA, y proporcionar beneficios farmacéuticos. Además, continúa existiendo una necesidad en las técnicas médicas de formas oralmente aportables de estos compuestos.

El documento WO 2014/120800 describe moduladores del receptor de NMDA de espirolactama y usos de los mismos.

SUMARIO

55 La presente divulgación incluye compuestos que pueden ser moduladores de NMDA. Más específicamente, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula I:



60 o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero y/o un N-óxido del mismo, donde:

m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2;

5 X es O o S;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -alquileno(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₆) y fenilo;

10 R² se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -alquilo C₁-C₆ y halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-R³¹, -C(O)-OR³² y fenilo;

15 R³¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo;

20 R³² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo;

25 donde cualquier susodicho alquilo C₁-C₆, independientemente para cada presencia, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH, fenilo, -O-CH₂-fenilo y halógeno; y cualquier susodicho fenilo, independientemente para cada presencia, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alcoxi C₁-C₃, hidroxilo y halógeno;

30 R⁴ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, fenilo, -alquilo C₁-C₄, -alquenilo C₂-C₄, -alcoxi C₁-C₄, -C(O)NR^aR^b, --NR^aR^b, -N(R^a)-fenilo, -N(R^a)-alquilen(C₁-C₆)-fenilo, -N(R^a)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(R^a)-C(O)-alquilen(C₁-C₆)-fenilo, -N(R^a)-C(O)-O-alquilo C₁-C₆ y -N(R^a)-C(O)-O-alquilen(C₁-C₆)-fenilo; donde el alquilo C₁-C₄, el alquieno C₁-C₆, el alquenilo C₂-C₄, el alcoxi C₁-C₄ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P, o

35 dos restos R⁴, cuando están presentes en carbonos adyacentes, forman un anillo carbocíclico de 3 miembros tomados junto con los carbonos adyacentes a los que están ligados, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, -C(O)NR^aR^b y -NR^aR^b;

40 R^a y R^b se selecciona cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ y -CH₂-fenilo; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están ligados forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

45 R⁵ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₃, fenilo y halógeno; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P; o dos restos R⁵ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo o un resto tiocarbonilo;

50 R⁶ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₃, fenilo y halógeno; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P; o dos restos R⁶ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo o un resto tiocarbonilo; y

55 R^P se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, -NR^aR^b, fenilo, -alcoxi C₁-C₆ y -alquilo C₁-C₆; donde cada fenilo, alcoxi C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y hidroxilo.

60 También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto divulgado y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden ser adecuadas para la administración a un paciente oralmente, parenteralmente, tópicamente, intravaginalmente, intrarrectalmente, sublingualmente, ocularmente, transdérmicamente o nasalmente.

65 En algunos aspectos, los compuestos descritos en el presente documento se unen a receptores de NMDA que expresan ciertos subtipos de NR2. En algunos aspectos, los compuestos descritos en el presente documento se unen a un subtipo de NR2 y no a otro. Se aprecia que los compuestos divulgados se pueden unir a otra diana proteínica y/u otro tipo de receptor de NMDA.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto divulgado o sales farmacéuticamente aceptables, estereoísómeros, N-óxidos e hidratos del mismo para el uso en un método para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en autismo, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), esquizofrenia, un trastorno psicótico, un síntoma psicótico, retraimiento social, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia, síndrome de estrés postraumático, un trastorno conductual, un trastorno de control de impulsos, un trastorno de abuso de sustancias, un trastorno del sueño, un trastorno de la memoria, un trastorno del aprendizaje, incontinencia urinaria, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedreich, síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil, esclerosis tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de Rett, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, retinopatía isquémica, retinopatía diabética, glaucoma, demencia, demencia por sida, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, espasticidad, mioclonos, espasmos musculares, síndrome de Tourette, epilepsia, isquemia cerebral, apoplejía, un tumor cerebral, lesión cerebral traumática, parada cardíaca, mielopatía, lesión de la médula espinal, neuropatía periférica, fibromialgia, dolor neuropático agudo y dolor neuropático crónico, en un paciente que lo necesite. Estos métodos pueden comprender administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto divulgado o sales farmacéuticamente aceptables, estereoísómeros, N-óxidos e hidratos del mismo.

En algunas realizaciones, se divultan compuestos para el uso en un método para tratar la depresión. Por ejemplo, la depresión puede incluir uno o más de trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión psicótica, depresión puerperal, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, trastorno del estado de ánimo o depresión provocada por una afección médica crónica. En otras realizaciones, un método de esta divulgación puede tratar la esquizofrenia. Esta esquizofrenia puede ser, por ejemplo, esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizado, esquizofrenia de tipo catatónico, esquizofrenia de tipo indiferenciado, esquizofrenia de tipo residual, depresión posesquizofrénica o esquizofrenia simple.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 consiste en datos cristalinos y refinado de estructura para la estructura por rayos X de monocrystal del Compuesto AA-2.

30 La Figura 2A muestra el tiempo de exploración total de los animales de un objeto familiar frente a un objeto nuevo en una segunda sesión de prueba (T2) después de la administración de un vehículo o Compuesto AA-2.

35 La Figura 2B muestra el mismo experimento que en la Figura 2A salvo la diferencia en el tiempo de exploración total de los animales entre un objeto familiar y uno nuevo en T2 después de la administración de un vehículo o Compuesto AA-2.

40 La Figura 2C muestra el mismo experimento que en la Figura 2A salvo el índice de discriminación (d2), que es el tiempo transcurrido explorando el nuevo objeto en T2 menos el tiempo transcurrido explorando el objeto familiar en T2, diferencia que se divide por el tiempo de exploración total de los objetos tanto nuevo como familiar en T2 (después de la administración de un vehículo o Compuesto AA-2).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 Esta divulgación se dirige generalmente a compuestos que son capaces de modular receptores de NMDA, por ejemplo, antagonistas, agonistas o agonistas parciales de receptores de NMDA y composiciones y/o métodos de uso de los compuestos divulgados. Se aprecia que los compuestos divulgados pueden modular otras dianas proteínicas y/o un subtipo específico de receptor de NMDA.

50 El término "alquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado saturado, tal como un grupo de cadena lineal o ramificado de 1-6, 1-4 o 1-3 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃, respectivamente. Grupos alquilo ejemplares incluyen metil, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-ethyl-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

55 El término "alcoxi", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo ligado a un átomo de oxígeno (alquil-O-). Los grupos alcoxi pueden tener 1-6 o 2-6 átomos de carbono y se denominan en el presente documento alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₂-C₆, respectivamente. Grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.

60 El término "haloalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están reemplazados por uno o más halógenos seleccionados independientemente. Un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, un grupo haloalquilo C₁-C₁₀), por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, un grupo haloalquilo C₁-C₆). Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃, -C₂F₅, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Cl, -CHFC₂Cl y -C₂Cl₅. Los grupos

perhaloalquilo, es decir, grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno (p. ej., -CF₃ y -C₂F₅), están incluidos dentro de la definición de "haloalquilo".

5 El término "alquileno", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo divalente o un dirradical de un grupo alquilo, que es un grupo de conexión capaz de formar un enlace covalente con otros dos restos. Según esto, se debe entender que un grupo "divalente" es un grupo de conexión capaz de conectar otros dos restos. Grupos alquileno ejemplares incluyen -CH₂- , -CH₂CH₂- , -C(CH₃)₂CH₂- y -CH₂C(H)(CH₃)CH₂-.

10 El término "alquenilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo de cadena lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₀ y alquenilo C₂-C₆, respectivamente. Grupos alquenilo ejemplares incluyen vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-ethylhexenilo, 2-propil-2-butenilo y 4-(2-metil-3-buteno)-pentenilo.

15 El término "carbonilo", según se usa en el presente documento, se refiere al radical -C(O)- o C=O.

El término "tiocarbonilo", según se usa en el presente documento, se refiere al radical -C(S)- o C=S.

20 El término "ciano", según se usa en el presente documento, se refiere al radical -CN.

25 El término "nitro", según se usa en el presente documento, se refiere al radical -NO₂.

La locución "anillo carbocíclico", según se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado en el que todos los átomos del anillo son carbono. Anillos carbocíclicos ejemplares incluyen cicloalquilos y fenilo.

30 El término "cicloalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene, por ejemplo, 3-6 o 4-6 átomos de carbono en su sistema de anillo, denominado en el presente documento cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₄-C₆, respectivamente. Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclobutilo y ciclopropilo.

Los términos "halo" y "halógeno", según se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.

35 El término "heteroátomo", según se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno e incluye, por ejemplo, nitrógeno (N), oxígeno (O), silicio (Si), azufre (S), fósforo (P) y selenio (Se).

40 La locución "anillo heterocíclico", según se usa en el presente documento, está reconocida en la técnica y se refiere a estructuras de anillo de 4 a 7 miembros saturadas o parcialmente insaturadas, cuyo sistema anular incluye uno, dos o tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Un anillo heterocíclico puede estar condensado a uno o más anillos fenílicos, parcialmente insaturados o saturados. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

45 Los términos "hidroxilo" e "hidroxilo", según se usan en el presente documento, se refieren al radical -OH.

45 El término "oxo", según se usa en el presente documento, se refiere al radical =O (oxígeno con doble enlace).

50 El término "aminoácido", según se usa en el presente documento, incluye uno cualquiera de los siguientes aminoácidos alfa: isoleucina, alanina, leucina, asparagina, lisina, aspartato, metionina, cisteína, fenilalanina, glutamato, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, arginina, serina, histidina y tirosina. Un aminoácido también puede incluir otros aminoácidos reconocidos en la técnica tales como aminoácidos beta.

55 El término "compuesto", según se usa en el presente documento, se refiere al propio compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, ésteres y N-óxidos incluyendo sus diversos estereoisómeros y sus formas isotópicamente marcadas, a menos que se entienda otra cosa a partir del contexto de la descripción o se limite expresamente a una forma particular del compuesto, es decir, el propio compuesto, un estereoisómero y/o un compuesto marcado isotópicamente específico, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, un éster o un N-óxido del mismo. Se debe entender que un compuesto se puede referir a una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato, un éster o un N-óxido de un estereoisómero del compuesto y/o un compuesto isotópicamente marcado.

60 El término "resto", según se usa en el presente documento, se refiere a una porción de un compuesto o molécula.

65 Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos y enantiómeros o diastereoisómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa en el presente documento, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros y/o diastereoisómeros del compuesto. Por ejemplo, cuando un compuesto se muestra con un centro o

centros quirales específicos, el compuesto representado sin esta quiralidad en ese y otros centros quirales del compuesto están dentro del alcance de la presente divulgación, es decir, el compuesto se representa en dos dimensiones con enlaces "planos" o "lineales" en lugar de en tres dimensiones, por ejemplo, con enlaces de cuña sólida o rayada. Los compuestos estereoespecíficos se pueden indicar mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente divulgación abarca todos los diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Las mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros se pueden denominar "(±)" en la nomenclatura, pero un experto reconocerá que una estructura puede indicar un centro quiral implícitamente. Se entiende que las representaciones gráficas de estructuras químicas, p. ej., estructuras químicas genéricas, abarcan todas las formas estereoisómeras de los compuestos especificados, a menos que se indique otra cosa.

Enantiómeros y diastereoisómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar sintéticamente a partir de materias primas disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución muy conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) ligazón de una mezcla de enantiómeros a un adyuvante quiral, separación de la mezcla resultante de diastereoisómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del adyuvante, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas cromatográficas de líquidos quirales, o (4) resolución cinética usando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también se pueden resolver en sus enantiómeros integrantes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía en fase gaseosa quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un solo reaccionante forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, son muy conocidas en la técnica. Las síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones tanto enantio- como diastereoselectivas. Véase, por ejemplo, Carreira y Kvaemo, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

También pueden existir isómeros geométricos, que resultan de la reordenación de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la reordenación de sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un anillo heterocíclico, en los compuestos de la presente divulgación. El símbolo indica un enlace que puede ser un enlace simple, doble o triple según se describe en el presente documento. Se indica que los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono están en la configuración "Z" o "E", donde los términos "Z" y "E" se usan según los estándares de la IUPAC. A menos que se especifique otra cosa, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan los isómeros tanto "E" como "Z".

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se pueden denominar alternativamente "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La reordenación de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico también se puede denominar "cis" o "trans." El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano se denominan "cis/trans".

La divulgación también abarca compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los compuestos citados en el presente documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número atómico encontrados habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H ("D"), ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento puede tener uno o más átomos de H reemplazados por deuterio.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente (p. ej., los marcados con ³H y ¹⁴C) pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ³H) y carbono-14 (es decir, ¹⁴C) pueden ser particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y de ahí que se pueda preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en el presente documento, por ejemplo, en la sección de Ejemplos, al sustituir un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado.

Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "farmacológicamente aceptable", según se usan en el presente documento, se refieren a compuestos, entidades moleculares, composiciones, materiales y/o formas de dosificación que no producen una reacción adversa, alérgica u otra indeseable cuando se administran a un animal, o un ser humano, según sea apropiado. Para la administración a seres humanos, las preparaciones deben de cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza que son requeridos por la FDA Office of Biologics standards.

- Las expresiones "portador farmacéuticamente aceptable" y "excipiente farmacéuticamente aceptable", según se usan en el presente documento, se refieren a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción que sean compatibles con la administración farmacéutica. Portadores farmacéuticos aceptables pueden incluir solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (p. ej., emulsiones de aceite/agua o agua/aceite) y diversos tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes.
- La locución "composición farmacéutica", según se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como el divulgado en el presente documento junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas también pueden contener otros compuestos activos que proporcionen funciones terapéuticas complementarias, adicionales o potenciadas.
- Los términos "individuo", "paciente" y "sujeto", según se usan en el presente documento, se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, o primates y más preferiblemente, seres humanos. Los compuestos descritos en la divulgación se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos tales como un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (p. ej., perros, gatos), animales de granja (p. ej., vacas, ovejas, cerdos, caballos) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas). El mamífero tratado en los métodos descritos en la divulgación es preferiblemente un mamífero en el que se desea el tratamiento, por ejemplo, del dolor o la depresión.
- El término "tratar", según se usa en el presente documento, incluye cualquier efecto, por ejemplo, acortamiento, reducción, modulación, alivio o eliminación, que dé como resultado la mejora de la afección, la enfermedad, el trastorno, incluyendo uno o más síntomas de los mismos. El tratamiento puede ser la curación, la mejora o al menos el alivio parcial del trastorno.
- El término "trastorno" se refiere a y se usa indistintamente con, los términos "enfermedad", "afección" o "dolor", a menos que se indique otra cosa.
- El término "modulación", según se usa en el presente documento, se refiere a e incluye antagonismo (p. ej., inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.
- La locución "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto (p. ej., un compuesto divulgado) que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que esté siendo buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. Los compuestos descritos en la divulgación se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser la cantidad requerida para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, por ejemplo una cantidad que dé como resultado el acortamiento de un síntoma de una enfermedad, por ejemplo depresión.
- Según se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de un grupo ácido o básico que pueda estar presente en un compuesto de la presente divulgación, sal que es compatible con la administración farmacéutica. Como es conocido por los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente divulgación se pueden derivar de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos.
- Ejemplos de sales incluyen: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente divulgación combinados con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (donde W puede ser un grupo alquilo C₁₋₄). Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente divulgación pueden ser farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de estos compuestos básicos son las que forman sales por adición de ácido atóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de base con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de estas sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro.

- 5 Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto básico o ácido también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos de la divulgación pueden contener grupos tanto ácidos como básicos; por ejemplo, un grupo amino y uno ácido carboxílico. En este caso, el compuesto puede existir como una sal por adición de ácido, un ion dipolar o una sal de base.
- 10 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en forma solvatada así como en forma no solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y se pretende que la divulgación abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas. En algunas realizaciones, el compuesto es amorfo. En ciertas realizaciones, el compuesto es un solo polimorfo. En diversas realizaciones, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En realizaciones particulares, el compuesto está en forma cristalina.
- 15 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica a la que pertenece esta divulgación.
- 20 A lo largo de esta descripción, cuando se describe que las composiciones y los estuches tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describe que los procedimientos y métodos tienen, incluyen o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, haya composiciones y estuches de la presente divulgación que consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes citados y que haya procedimientos y métodos según la presente divulgación que consistan esencialmente en, o consistan en, las etapas de procesamiento citadas.
- 25 En la solicitud, cuando se dice que un elemento o componente está incluido en y/o se selecciona de una lista de elementos o componentes citados, se debe entender que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los elementos o componentes citados, o el elemento o componente se puede seleccionar de un grupo que consiste en dos o más de los elementos o componentes citados.
- 30 Además, se debe entender que los elementos y/o las características de una composición o un método descritos en el presente documento se pueden combinar de varios modos. Por ejemplo, cuando se hace referencia a un compuesto particular, ese compuesto se puede usar en diversas realizaciones de las composiciones de la presente divulgación y/o en métodos de la presente divulgación, a menos que se entienda otra cosa por el contexto. En otras palabras, dentro de esta solicitud, se han descrito y representado realizaciones de un modo que permite que se escriba y esboce una aplicación clara y concisa. Por ejemplo, se apreciará que todas las características descritas y representadas en el presente documento pueden ser aplicables a todos los aspectos de la divulgación o divulgaciones descritas y representadas en el presente documento.
- 35 40 Los artículos "un(a)" y "un" se usan en esta divulgación para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que el contexto sea inapropiado. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.
- 45 El término "y/o" se usa en esta divulgación para referirse bien a "y" o bien a "o" a menos que se indique otra cosa.
- 50 Se debe entender que la expresión "al menos uno de" incluye individualmente cada uno de los objetos citados después de la expresión y las diversas combinaciones de dos o más de los objetos citados a menos que se entienda otra cosa por el contexto y el uso. Debe entenderse que la expresión "y/o" en relación con tres o más objetos citados tiene el mismo significado a menos que se entienda otra cosa por el contexto.
- 55 El uso del término "incluyen", "incluye", "incluyendo", "tienen", "tiene", "teniendo", "contienen", "contiene" o "conteniendo", incluyendo equivalentes gramaticales de los mismos, debe entenderse generalmente como abierto y no limitativo, por ejemplo, no excluyendo elementos o etapas no citados adicionales, a menos que se indique o entienda específicamente otra cosa por el contexto.
- 60 Cuando el uso del término "aproximadamente" está antes de un valor cuantitativo, la presente divulgación también incluye el propio valor cuantitativo específico, a menos que se indique específicamente otra cosa. Según se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a una variación de $\pm 10\%$ del valor nominal a menos que se indique o infiera otra cosa.
- 65 Cuando se proporciona un porcentaje con respecto a una cantidad de un componente o material en una composición, se debe entender que el porcentaje es un porcentaje basado en peso, a menos que se indique o entienda específicamente otra cosa por el contexto.

Cuando se proporciona un peso molecular y no un valor absoluto, por ejemplo, de un polímero, entonces se debe entender que el peso molecular es un peso molecular promedio, a menos que se indique o entienda específicamente otra cosa por el contexto.

5 Se debe entender que el orden de las etapas o el orden de realización de ciertas acciones es irrelevante con la condición de que la presente divulgación siga siendo operativa. Por otra parte, dos o más etapas o acciones se pueden efectuar simultáneamente.

10 En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se divultan sustituyentes en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la descripción incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de estos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" está destinado a divulgar individualmente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C_{1-C₆}, C_{1-C₅}, C_{1-C₄}, C_{1-C₃}, C_{1-C₂}, C_{2-C₆}, C_{2-C₅}, C_{2-C₄}, C_{2-C₃}, C_{3-C₆}, C_{3-C₅}, C_{3-C₄}, C_{4-C₆}, C_{4-C₅} y C_{5-C₆}. A modo de otros ejemplos, un número entero en el intervalo de 0 a 40 está destinado específicamente a divulgar individualmente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 y 40 y un número entero en el intervalo de 1 a 20 está destinado específicamente a divulgar individualmente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20. Ejemplos adicionales incluyen que la locución "opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes" está destinada específicamente a divulgar individualmente un grupo químico que puede incluir 0, 1, 2, 3, 4, 5, 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4 y 4-5 sustituyentes.

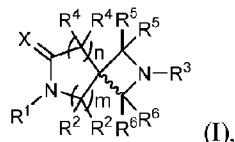
20 El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ejemplar de los mismos, por ejemplo, "tal como" o "incluyendo", está destinado a ilustrar mejor la presente divulgación

25 Por otra parte, si una variable no está acompañada por una definición, entonces la variable se define según se encuentre en cualquier parte de la divulgación a menos que se entienda por el contexto que es diferente. Además, se entiende que la definición de cada variable, sustituyente, sustitución, expresión, por ejemplo, alquilo C_{1-C₆}, R^b, R^a, w, cuando se produce más de una vez en cualquier estructura o compuesto, es independiente de su definición en cualquier parte en la misma estructura o compuesto.

30 Diversos aspectos de la divulgación se indican en el presente documento bajo encabezamientos y/o en secciones, para mayor claridad;

Compuestos

35 Los compuestos divulgados incluyen un compuesto que tiene la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero y/o un N-óxido del mismo, donde:

40 m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2;

45 X es O o S;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆}, -C(O)-alquilo C_{1-C₆}, -C(O)-O-alquilo C_{1-C₆}, -alquilen(C_{1-C₆})-cicloalquilo(C_{3-C₆}) y fenilo;

50 R² se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -alquilo C_{1-C₆} y halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆}, -C(O)-R³¹, -C(O)-OR³² y fenilo;

55 R³¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆}, -haloalquilo C_{1-C₆}, -cicloalquilo C_{3-C₆} y fenilo;

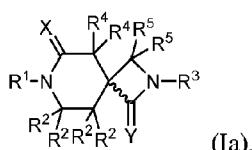
R³² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆}, -haloalquilo C_{1-C₆}, -cicloalquilo C_{3-C₆} y fenilo;

60 donde cualquier susodicho alquilo C_{1-C₆}, independientemente para cada presencia, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b,

hidroxilo, -SH, fenilo, -O-CHz-fenilo y halógeno; y cualquier susodicho fenilo, independientemente para cada presencia, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alcoxi C₁-C₃, hidroxilo y halógeno;

- 5 R⁴ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, fenilo, -alquilo C₁-C₄, -alquenilo C₂-C₄, -alcoxi C₁-C₄, -C(O)NR^aR^b, --NR^aR^b, -N(R^a)-fenilo, -N(R^a)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(R^a)-C(O)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-O-alquilo C₁-C₆ y -N(R^a)-C(O)-O- alquilen C₁-C₆-fenilo; donde el alquilo C₁-C₄, el alquilen C₁-C₆, el alquenilo C₂-C₄, el alcoxi C₁-C₄ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P; o
- 10 10 dos restos R⁴, cuando están presentes en carbonos adyacentes, forman un anillo carbocíclico de 3 miembros tomados junto con los carbonos adyacentes a los que están ligados, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, -C(O)NR^aR^b y -NR^aR^b;
- 15 15 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ y -CH₂-fenilo; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están ligados forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;
- 20 20 R⁵ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₃, fenilo y halógeno; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P; o dos restos R⁵ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo o un resto tiocarbonilo;
- 25 25 R⁶ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₃, fenilo y halógeno; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P; o dos restos R⁶ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo o un resto tiocarbonilo; y
- 30 30 R^P se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, -NR^aR^b, fenilo, -alcoxi C₁-C₆ y -alquilo C₁-C₆; donde cada fenilo, alcoxi C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo.
- 35 35 En ciertas realizaciones, m es 2 y n es 1.

En diversas realizaciones, dos restos R⁶ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo. Por ejemplo, estas realizaciones pueden incluir un compuesto que tiene la Fórmula la:

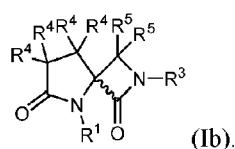


donde las variables son como se definen en el presente documento y donde Y es O o S.

En diversas realizaciones, R² para cada presencia es hidrógeno.

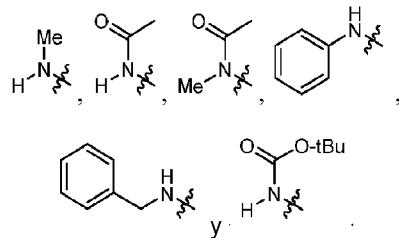
45 En ciertas realizaciones, m es 0 y n es 2.

En algunas realizaciones, dos restos R⁶ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo. Por ejemplo, estas realizaciones pueden incluir un compuesto que tiene la Fórmula Ib:



En ciertas realizaciones, R⁴ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₄, -NR^aR^b, -N(R^a)-fenilo, -N(R^a)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-alquilo C₁-C₆ y -N(R^a)-C(O)-O-alquilo C₁-C₆; donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C₁-C₃.

Por ejemplo, R⁴ se puede seleccionar independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metilo, -NH₂,

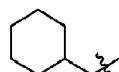


En algunas realizaciones, R⁵ se puede seleccionar independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y fenilo.

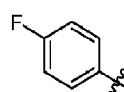
10 En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -alcoxi C₁-C₃ y fluoro. Por ejemplo, R¹ se puede seleccionar del grupo que consiste en metilo, isobutilo y



En diversas realizaciones, R¹ es -alquilen C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆. Por ejemplo, R¹ puede ser



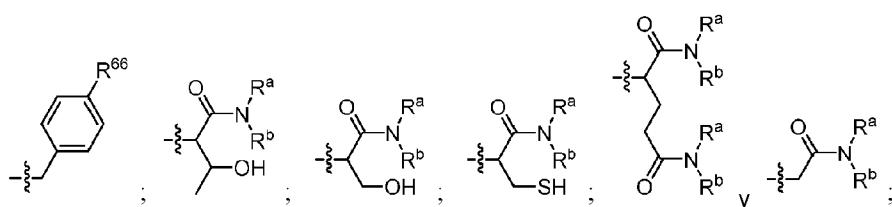
En algunas realizaciones, R¹ es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -alcoxi C₁-C₃ y fluoro. Por ejemplo, R¹ puede ser



30 En ciertas realizaciones, R¹ es -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH, fenilo, -O-CH₂-fenilo y halógeno; y donde cada fenilo, independientemente para cada presencia, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alcoxi C₁-C₃, hidroxilo y halógeno. Por ejemplo, R¹ puede ser -C(O)-O-CH₂-fenilo.

35 En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno. En realizaciones particulares, R³ es -C(O)-O-alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, R³ puede ser -C(O)-O-terc-butilo.

40 En ciertas realizaciones, R³ es -alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH, fenilo, -O-CH₂-fenilo y halógeno; y donde el fenilo, independientemente para cada presencia, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alcoxi C₁-C₃, hidroxilo y halógeno. Por ejemplo, R³ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



donde:

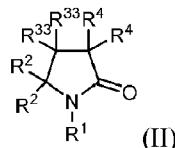
45

R^{66} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y -alcoxi C₁-C₃; y R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C₁-C₆.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, R⁶⁶ es hidrógeno o metoxi. En algunas realizaciones, R^a y R^b es hidrógeno.

- 5 En ciertas realizaciones, R¹ y/o R³ pueden ser independientemente un aminoácido o un derivado de un aminoácido, por ejemplo, una "aminoamida" alfa representada por H₂N-CH(cadena lateral de aminoácido)-C(O)NH₂. En ciertas realizaciones, el átomo de nitrógeno del grupo amino del aminoácido o el derivado de aminoácido es un nitrógeno de anillo en una fórmula química descrita en el presente documento. En estas realizaciones, el ácido carboxílico del aminoácido o el grupo amida de una aminoamida (derivado de aminoácido) no está dentro de la estructura del anillo, es decir, no es un átomo de anillo. En ciertas realizaciones, el grupo ácido carboxílico del aminoácido o el derivado de aminoácido forma un enlace amida con un nitrógeno del anillo en una forma química divulgada en el presente documento, proporcionando de ese modo una aminoamida, donde el grupo de la aminoamida no está dentro de la estructura del anillo, es decir, no es un átomo de anillo. En ciertas realizaciones, R¹ y/o R^{5a} pueden ser independientemente un aminoácido alfa, un derivado de aminoácido alfa y/u otro aminoácido o derivado de aminoácido tal como un aminoácido beta o un derivado de aminoácido beta, por ejemplo, una aminoamida beta.
- 10
- 15

También se divulan en el presente documento compuestos que tienen la Fórmula II:



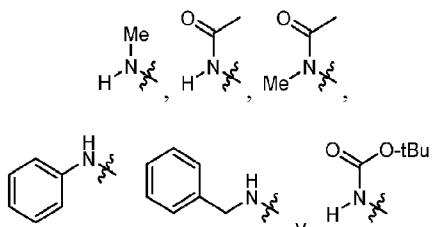
20

o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero y/o un N-óxido de los mismos, donde:

- 25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆ y fenilo;
- 30 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-R²¹, -C(O)-OR²² y fenilo;
- 35 R²¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo;
- 40 R²² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo;
- 45 R³³ y R⁴ se seleccionan independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, fenilo, -alquilo C₁-C₄, -alquenilo C₂-C₄, -alcoxi C₁-C₄, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -N(R^a)-fenilo, -N(R^a)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(R^a)-C(O)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-O-alquilo C₁-C₆ y -N(R^a)-C(O)-O-alquilen C₁-C₆-fenilo; donde alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄ y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P; o
- 50 R³³ y R⁴ forman juntos un anillo carbocíclico de 3 miembros con los carbonos adyacentes a los que están ligados, donde el anillo carbocíclico de 3 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, -C(O)NR^aR^b y -NR^aR^b;
- 55 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C₁-C₃; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están ligados forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; y
- 60 R^P se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, -NR^aR^b, fenilo, alcoxi C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo.
- En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R¹ puede ser un aminoácido o un derivado de un aminoácido, por ejemplo, una "aminoamida" alfa representada por H₂N-CH(cadena lateral de aminoácido)-C(O)NH₂. En ciertas realizaciones, el átomo de nitrógeno del grupo amino del aminoácido o el derivado de aminoácido es un nitrógeno de anillo en una fórmula química descrita en el presente documento. En estas realizaciones, el ácido carboxílico del aminoácido o el grupo amida de una aminoamida (derivado de aminoácido) no está dentro de la estructura del anillo, es decir, no es un átomo de anillo. En ciertas realizaciones, el grupo ácido carboxílico del aminoácido o el derivado de aminoácido forma un enlace amida con un nitrógeno del anillo en una forma química divulgada en el presente documento, proporcionando de ese modo una aminoamida, donde el grupo de la aminoamida no está dentro de la estructura del anillo, es decir, no es un átomo de anillo. En ciertas realizaciones, R¹ puede ser un aminoácido alfa, un derivado de aminoácido alfa y/u otro aminoácido o derivado de aminoácido tal como un aminoácido beta o un derivado de aminoácido beta, por ejemplo, una aminoamida beta.

- En ciertas realizaciones, R² es -C(O)-O-R²². Por ejemplo, R² puede ser -C(O)OEt o -C(O)OH.
- 15 En ciertas realizaciones, R³³ y R⁴ se seleccionan independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₄, -NR^aR^b, -N(R^a)-fenilo, -N(R^a)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-alquilo C₁-₆ y -N(R^a)-C(O)-O-alquilo C₁-₆; donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C₁-C₄.
- 20 Por ejemplo, R³³ y R⁴ se pueden seleccionar independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metilo, -NH₂,



25 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado se selecciona de los Ejemplos descritos en el presente documento, por ejemplo, los Ejemplos AA-1 y AA-2 y los Ejemplos AB a BW, y/o representados en la Tabla 1 e incluye sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y/o N-óxidos del mismo.

30 Los compuestos de la presente divulgación y las formulaciones de los mismos pueden tener una pluralidad de centros quirales. Cada centro quiral puede ser independientemente R, S o cualquier mezcla de R y S. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un centro quiral puede tener una relación R:S de entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 50:50 ("racemato"), entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 75:25, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 85:15, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 90:10, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 95:5, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 98:2, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 99:1, entre aproximadamente 0:100 y 50:50, entre aproximadamente 0: 100 y aproximadamente 25:75, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 15:85, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 10:90, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 5:95, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 2:98, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 1:99, entre aproximadamente 75:25 y 25:75 y aproximadamente 50:50. Las formulaciones de los compuestos divulgados que comprenden una relación mayor de uno o más isómeros (es decir, R y/o S) pueden poseer características terapéuticas potenciadas con relación a formulaciones racémicas de un compuesto o mezcla de compuestos divulgados. En algunos casos, las fórmulas químicas contienen el descriptor "-(R)" o "-(S)" que está ligado además a una cuña sólida o una cuña rayada. Este descriptor está destinado a mostrar un carbono de metino (CH) que está ligado a otros tres sustituyentes y tiene la configuración R o S indicada.

50 Los compuestos divulgados pueden proporcionar una apertura de canales catiónicos eficaz en el receptor de NMDA, p. ej. se pueden unir o asociar con el sitio de glutamato o el sitio de glicina u otro sitio modulador del receptor de NMDA para ayudar a la apertura del canal catiónico. Los compuestos divulgados se pueden usar para la regulación (encendido o apagado) del receptor de NMDA a través de la acción como un agonista o antagonista.

55 Los compuestos descritos en el presente documento, en algunas realizaciones, se pueden unir a subtipos de receptor de NMDA específicos. Por ejemplo, un compuesto divulgado se puede unir a un subtipo de NMDA y no a otro. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado se puede unir a uno, o más de un subtipo de NMDA, y/puede tener sustancialmente menos (o sustancialmente ninguna) actividad de unión a ciertos otros subtipos de NMDA. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto divulgado (p. ej., el compuesto A) se une a NR2A sustancialmente sin unión a NR2D. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado (p. ej., compuesto B) se une a NR2B y NR2D con una unión sustancialmente inferior a NR2A y NR2C.

60

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden unir a receptores de NMDA. Un compuesto divulgado se puede unir al receptor de NMDA dando como resultado una actividad de tipo agonista (facilitación) a lo largo de un cierto intervalo de dosificación y/o se puede unir al receptor de NMDA dando como resultado una actividad de tipo antagonista (inhibición) a lo largo de un cierto intervalo de dosificación. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede poseer una potencia que es 10 veces o mayor que la actividad de moduladores de receptores de NMDA existentes.

Los compuestos divulgados pueden exhibir un alto índice terapéutico. El índice terapéutico, según se usa en el presente documento, se refiere a la relación de la dosis que produce una toxicidad en el 50% de la población (es decir, TD₅₀) a la dosis eficaz mínima para el 50% de la población (es decir, ED₅₀). Así, el índice terapéutico = (TD₅₀):(ED₅₀). En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede tener un índice terapéutico de al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 100:1, al menos aproximadamente 200:1, al menos aproximadamente 500:1 o al menos aproximadamente 1000:1.

15 Composiciones

En otros aspectos de la divulgación, se proporciona una formulación farmacéutica o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende una mezcla racémica de uno o más de los compuestos divulgados.

Una formulación se puede preparar en cualquier variedad de formas para el uso, tal como para administrar un agente activo a un paciente, que puede necesitarlo, que son conocidas en las técnicas farmacéuticas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden formular para la administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, enjuagues (soluciones o suspensiones acuosas y no acuosas), comprimidos (p. ej., los dirigidos a la absorción bucal, sublingual y/o sistémica), bolos, polvos, gránulos y pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral mediante, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) administración tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o un parche de liberación controlada o un aerosol aplicado a la piel; (4) administración intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un óvulo vaginal, una crema o una espuma; (5) administración sublingual; (6) administración ocular; (7) administración transdérmica; o (8) administración nasal.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden ser adecuadas para el aporte al ojo, es decir, ocularmente. Métodos relacionados pueden incluir administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto divulgado o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado a un paciente que lo necesite, por ejemplo, al ojo del paciente, donde la administración se puede realizar tópicamente, subconjuntivalmente, subtenonianamente, intravítreamente, retrobulbarmente, peribulbarmente, intracomermalmente y/o sistémicamente.

Las cantidades de un compuesto divulgado como el descrito en el presente documento en una formulación pueden variar según factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del individuo. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse un solo bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o incrementar proporcionalmente según esté indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en una forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformizar la dosificación. Forma unitaria de dosificación, según se usa en el presente 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 portador farmacéutico requerido.

Las especificaciones para las formas unitarias de dosificación están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto seleccionado y el efecto terapéutico particular que se vaya a alcanzar y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la combinación tales como un compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Típicamente, las composiciones terapéuticas deben ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, una microemulsión, un liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de fármaco. El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenenglicol y polietilenenglicol líquido) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo al incluir en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

65

Los compuestos se pueden administrar en una formulación de liberación con el tiempo, por ejemplo en una composición que incluye un polímero de liberación lenta. Los compuestos se pueden preparar con portadores que protegerán al compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de aporte microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, polí(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres, polí(ácido láctico) y copolímeros polilácticos, poliglicólicos (PLG). Muchos métodos para la preparación de estas formulaciones son conocidos generalmente por los expertos en la técnica.

5 Se pueden preparar soluciones inyectables estériles al incorporar el compuesto en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan al incorporar el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y liofilización, lo que da un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente filtrada estérilmente.

10 En algunas realizaciones, un compuesto se puede formular con uno o más compuestos adicionales que potencien la solubilidad del compuesto.

20 Métodos

25 Un compuesto divulgado en el presente documento o una composición que incluye este compuesto se puede usar en métodos para tratar una afección en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición que incluye este compuesto. En algunas realizaciones, la afección puede ser una afección mental. Por ejemplo, se puede tratar una dolencia mental. En otro aspecto, se puede tratar una afección del sistema nervioso. Por ejemplo, se puede tratar una afección que afecte al sistema nervioso central, al sistema nervioso periférico y/o al ojo. En algunas realizaciones, se pueden tratar enfermedades neurodegenerativas.

30 35 40 45 En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar un compuesto para tratar a pacientes que sufren autismo, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), esquizofrenia, un trastorno psicótico, un síntoma psicótico, retraimiento social, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), fobia, síndrome de estrés postraumático, un trastorno conductual, un trastorno de control de impulsos, un trastorno de abuso de sustancias (p. ej., un síntoma de abstinencia, adicción a opiáceos, adicción a nicotina y adicción a etanol), un trastorno del sueño, un trastorno de la memoria (p. ej., un déficit, una pérdida o una capacidad reducida para formar nuevos recuerdos), un trastorno de aprendizaje, incontinencia urinaria, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil, esclerosis tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, retinopatía isquémica, retinopatía diabética, glaucoma, demencia, demencia por sida, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, espasticidad, mioclonos, espasmos musculares, espasmos infantiles, síndrome de Tourette, epilepsia, isquemia cerebral, apoplejía, un tumor cerebral, lesión cerebral traumática, parada cardíaca, mielopatía, lesión de la médula espinal, neuropatía periférica, dolor neuropático agudo y dolor neuropático crónico.

50 55 60 65 En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar un trastorno de la memoria asociado al envejecimiento, esquizofrenia, trastornos del aprendizaje especiales, crisis epilépticas, convulsiones posapopléjicas, isquemia cerebral, hipoglucemia, parada cardíaca, epilepsia, demencia por cuerpos de Lewy, migraña, demencia por sida, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer en fase temprana y enfermedad de Alzheimer.

60 65 En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar la esquizofrenia. Por ejemplo, se pueden tratar esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizado (es decir, esquizofrenia hebefrénica), esquizofrenia de tipo catatónico, esquizofrenia de tipo indiferenciado, esquizofrenia de tipo residual, depresión posesquizofrénica y esquizofrenia simple, usando los métodos y las composiciones divulgados en el presente documento. También se pueden tratar trastornos psicóticos tales como trastornos psicoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos y trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, usando las composiciones divulgadas en el presente documento.

La esquizofrenia paranoide se puede caracterizar cuando se presentan delirios o alucinaciones auditivas, pero no se presentan trastorno del pensamiento, conducta desorganizada o indiferencia afectiva. Los delirios pueden ser de persecución y/o de grandeza, pero, además de estos, también pueden estar presentes otros temas tales como celos, religiosidad o somatización. La esquizofrenia de tipo desorganizado se puede caracterizar cuando se presentan conjuntamente trastorno del pensamiento e indiferencia afectiva. La esquizofrenia de tipo catatónico se puede caracterizar cuando el paciente puede estar casi inmóvil o exhibir movimiento agitado sin propósito. Los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cérea. La esquizofrenia de tipo indiferenciado se puede caracterizar cuando están presentes síntomas psicóticos pero no se han cumplido los criterios para los tipos paranoide, desorganizado o catatónico. La esquizofrenia de tipo residual se puede caracterizar cuando están presentes síntomas

positivos solo a una intensidad baja. La depresión posesquizofrénica se puede caracterizar cuando surge un episodio depresivo en las secuelas de una enfermedad esquizofrénica en la que todavía pueden estar presentes algunos síntomas esquizofrénicos a niveles bajos. La esquizofrenia simple se puede caracterizar por un desarrollo gradual y progresivo de síntomas negativos importantes sin antecedentes de episodios psicóticos.

5 En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar síntomas psicóticos que pueden estar presentes en otros trastornos mentales, incluyendo trastorno bipolar, trastorno límite de la personalidad, intoxicación por fármacos y psicosis inducida por fármacos. En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar delirios (p. ej., "no extravagantes") que pueden estar presentes, por ejemplo, en un trastorno delirante.

10 En diversas realizaciones, se proporcionan compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar el retraimiento social en afecciones que incluyen trastorno de ansiedad social, trastorno de personalidad evitativa y trastorno de personalidad esquizoide.

15 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar un trastorno del desarrollo neurológico relacionado con disfunción sináptica en un paciente que lo necesite, donde los métodos incluyen generalmente administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado. En ciertas realizaciones, el trastorno del desarrollo neurológico relacionado con la disfunción sináptica puede ser síndrome de Rett, también conocido como hiperamoniamgia cerebroatrófica, síndrome de duplicación de MECP2 (p. ej., un trastorno de MECP2), síndrome de CDKL5, síndrome del cromosoma X frágil (p. ej., un trastorno de FMR1), esclerosis tuberosa (p. ej., un trastorno de TSC1 y/o un trastorno de TSC2), neurofibromatosis (p. ej., un trastorno de NF1), síndrome de Angelman (p. ej., un trastorno de UBE3A), el síndrome del tumor de hamartoma de PTEN, síndrome de Phelan-McDermid (p. ej., un trastorno de SHANK3) o espasmos infantiles. En realizaciones particulares, el trastorno del desarrollo neurológico puede estar provocado por mutaciones en la neuroligina (p. ej., un trastorno de NLGN3 y/o un trastorno de NLGN2) y/o la neurexina (p. ej., un trastorno de NRXN1).

30 En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar el dolor neuropático. El dolor neuropático puede ser agudo o crónico. En algunos casos, el dolor neuropático puede estar asociado con una afección, por ejemplo, herpes, HIV, lesión traumática de un nervio, apoplejía, posisquemia, lumbalgia crónica, neuralgia posherpética, fibromialgia, distrofia simpática refleja, síndrome de dolor regional complejo, lesión de la médula espinal, ciática, dolor del miembro fantasma, neuropatía diabética, por ejemplo, neuropatía diabética periférica ("DPN") y dolor neuropático inducido por quimioterapia para el cáncer. También se proporcionan compuestos y composiciones para el uso en métodos para potenciar el alivio del dolor y para proporcionar analgesia a un paciente.

35 También se proporcionan en el presente documento compuestos y composiciones para el uso en un método para tratar el autismo y/o un trastorno del espectro autista en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición al paciente. En algunas realizaciones, se divultan compuestos y composiciones para el uso en un método para reducir los síntomas del autismo en un paciente que lo necesite y comprenden administrar una cantidad eficaz del compuesto divulgado al paciente. Por ejemplo, tras la administración, el compuesto puede disminuir la incidencia de uno o más síntomas del autismo, por ejemplo, evitación del contacto ocular, falta de socialización, déficit de atención, estado de ánimo deficiente, hiperactividad, sensibilidad anormal al sonido, habla inapropiada, sueño alterado y perseveración. Esta incidencia disminuida se puede medir con relación a la incidencia en el individuo no tratado o un individuo o individuos no tratados.

40 También se proporciona en el presente documento un compuesto y una composición para el uso en un método para modular una expresión de un gen diana del autismo en una célula, que comprende poner el contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. La expresión del gen del autismo se puede seleccionar, por ejemplo, de ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN y PENK. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto y una composición para el uso en un método para modular la plasticidad sináptica en un paciente que sufre un trastorno relacionado con la plasticidad sináptica, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto.

45 55 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto y una composición para el uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, o, p. ej., el tratamiento de la pérdida de memoria que, p. ej., acompaña a la enfermedad de Alzheimer en fase temprana, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar el compuesto. También se proporciona en el presente documento un compuesto y una composición para el uso en un método para modular una proteína amiloide de la enfermedad de Alzheimer (p. ej., péptido amiloide beta, p. ej. la isoforma A β ₁₋₄₂, *in vitro* o *in vivo* (p. ej. en una célula) que comprende poner en contacto la proteína con una cantidad eficaz del compuesto se divulga. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto puede bloquear la capacidad de esta proteína amiloide para inhibir la potenciación a largo plazo en cortes hipocámpicos así como la muerte apoptótica de células neuronales. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede proporcionar propiedades neuroprotectores a un paciente con enfermedad de Alzheimer que lo necesite, por ejemplo, puede proporcionar un efecto terapéutico sobre la muerte de células neuronales asociada con la enfermedad de Alzheimer en fase tardía.

En ciertas realizaciones, se divultan compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar una psicosis o una afección seudobulbar ("PBA") que es inducida por otra afección, por ejemplo, una apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica (ALS o enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer, demencia y/o enfermedad de Parkinson. Estos métodos, como con otros métodos de la divulgación, incluyen la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto divulgado a un paciente que lo necesite.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos y composiciones para el uso en un método para tratar la depresión, que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede mitigar la depresión o un síntoma de la depresión sin afectar a la conducta o la coordinación motriz y sin inducir o promover la actividad convulsiva. Afecciones depresivas ejemplares que se espera que sean tratadas según este aspecto incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión psicótica, depresión pospuérpera, síndrome premenstrual, trastorno premenstrual disfórico, trastorno afectivo estacional (SAD), trastorno bipolar (o trastorno maniacodepresivo), trastorno del estado de ánimo y depresiones provocadas por afecciones médicas crónicas, por ejemplo, cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico y trastornos de estrés postraumático. Además, los pacientes que sufren cualquier forma de depresión a menudo experimentan ansiedad. Diversos síntomas asociados con la ansiedad incluyen miedo, pánico, palpitaciones cardíacas, disnea, fatiga, náuseas y cefaleas, entre otros. La ansiedad o cualquiera de los síntomas de la misma se puede tratar al administrar un compuesto como el descrito en el presente documento.

También se proporcionan en el presente documento compuestos y composiciones para el uso en métodos para tratar una afección en pacientes resistentes al tratamiento, p. ej., pacientes que sufren una afección mental o del sistema nervioso central que no responde, y/o no ha respondido, a ciclos adecuados de al menos uno, o al menos dos, compuestos o agentes terapéuticos diferentes. Por ejemplo, se proporciona en el presente documento un compuesto y una composición para el uso en un método para tratar la depresión en un paciente resistente al tratamiento, que comprende a) identificar opcionalmente al paciente como resistente al tratamiento y b) administrar una dosis eficaz de un compuesto a dicho paciente.

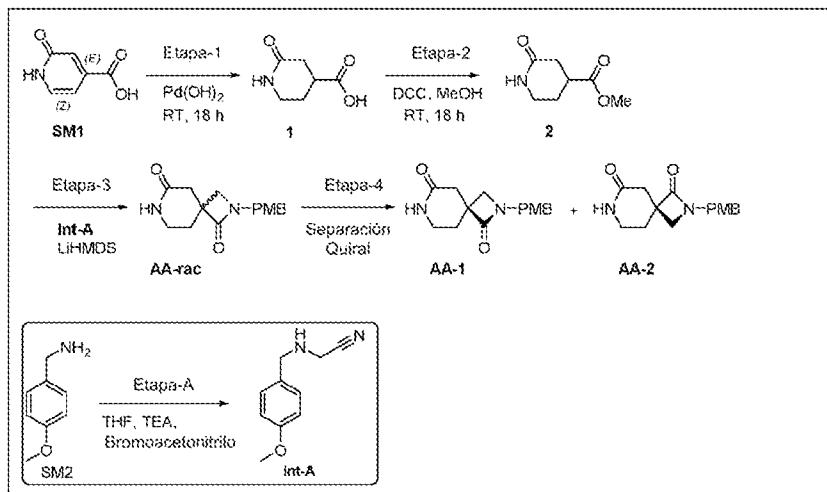
En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se puede usar para el cuidado agudo de un paciente. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar a un paciente para tratar un episodio particular (p. ej., un episodio grave) de una afección divulgada en el presente documento.

También se proporcionan en el presente documento compuestos y composiciones para el uso en terapias combinadas que comprenden un compuesto de la divulgación en combinación con uno o más agentes activos diferentes. Por ejemplo, un compuesto se puede combinar con uno o más antidepresivos, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, MAO-I, SSRI e inhibidores de la captación dobles y triples y/o fármacos ansiolíticos. Fármacos ejemplares que se pueden usar en combinación con un compuesto incluyen Anafranil, Adapin, Aventyl, Elavil, Norpramin, Pamelor, Pertofrane, Sinequan, Surmontil, Tofranil, Vivactil, Parnate, Nardil, Marplan, Celexa, Lexapro, Luvox, Paxil, Prozac, Zoloft, Wellbutrin, Effexor, Remeron, Cymbalta, Desyrel (trazodona) y Ludiomill. En otro ejemplo, un compuesto se puede combinar con una medicación antipsicótica. Ejemplos de antipsicóticos incluyen butirofenonas, fenotiazinas, tioxantenos, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, iloperidona, zotepina, sertindol, lurasidona y aripiprazol. Se debe entender que se pueden usar combinaciones de un compuesto y uno o más de los agentes terapéuticos anteriores para el tratamiento de cualquier afección adecuada y no se limitan al uso como antidepresivos o antipsicóticos.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos

Las siguientes abreviaturas se pueden usar en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: Ac es acetilo ($-C(O)CH_3$), sida es síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Boc y BOC son *terc*-butoxicarbonilo, Boc_2O es dicarbonato de di-*terc*-butilo, Bn es bencilo, BOM-Cl es cloruro de benciloximetilo, CAN es nitrato célico-amónico, Cbz es carboxibencilo, DCC es *N,N'*-dicitclohexilcarbodiimida, DCM es diclorometano, DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, DMS es sulfuro de dimetilo, DIPEA es *N,N*-diisopropiletilamina, DMF es *N,N*-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, DTAD es azodicarboxilato de dietilo, EDC y EDCl son hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ESI es ionización por electropulverización, EtOAc es acetato de etilo, Gly es glicina, h es hora, HATU es hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HOEt es hidroxibenztiazol; HIV es virus de inmunodeficiencia humana, HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución, LCMS es cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, LiHMDS es hexametildisilazano de litio, mCPBA es ácido meta-cloroperoxibenzoico, MTBE es metil-*terc*-butil-éter, NMDAR es receptor de N-metil-D-apartato, NMR es resonancia magnética nuclear, Pd/C es paladio sobre carbono, PMB es *para*-metoxibencilo, TA es temperatura ambiente (p. ej., de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C), TBAF es fluoruro de tetra-n-butilamonio, TBS y TBDMS son *terc*-butildimetilsililo, TEA es trietilamina, TLC es cromatografía en capa fina, TFA es ácido trifluoroacético y TPP es trifenilfosfina, THF es tetrahidrofurano.

A. SÍNTESIS DE COMPUESTOS**Síntesis de AA-rac, AA-1 y AA-2:**

5

Síntesis de ácido 2-oxopiperidin-4-carboxílico (1):

A una solución agitada de ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (SM1) (500 g, 3,59 mol) en metanol (10 l) se añadió hidróxido de paladio (150 g) en un autoclave de 20 l bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ (5 kg/cm²) a TA durante 18 h. Después del consumo de la materia prima (verificado mediante LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2,5 l) y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto 1 (450 g, 85%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H). LCMS (*m/z*): 144,2 [M⁺+1].

15

Síntesis de 2-oxopiperidin-4-carboxilato de metilo (2):

A una solución en agitación del compuesto 1 (250 g, 1,74 mol) en MeOH (2,5 l) se añadió DCC (540 g, 2,62 mol) bajo atmósfera de nitrógeno a TA y se agitaron durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (2,5 l) y se dejó agitar durante 2 h. El sólido obtenido (DCU) se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido que tenía el compuesto deseado junto con algunas cantidades de DCU y otras impurezas. Este sólido, después de otro ciclo de trituración con Et₂O (2 l) se trató con MeOH:EtOAc (1:9, 3 l) durante 3 h. El sólido no disuelto (DCU) se separó por filtración y el filtrado se evaporó para producir el compuesto deseado (100 g, 36%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,53 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H). LCMS (*m/z*): 158,2 [M⁺+1].

20

Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (AA-rac, AA-1 y AA-2):

30 A una solución agitada del compuesto 2 (150 g, 0,955 mol) en THF seco (1,25 l) se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 1,9 l, 1,91 mol) lentamente a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La temperatura de reacción se elevó hasta -20°C y se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota Int-A (167 g, 0,955 mol) en THF (250 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso (1 l) a 0°C, se añadió Et₂O (1,5 l) y se agitaron durante 10 minutos. 35 La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener AA-rac racémico (110 g, 40%) como un sólido blanquecino. Se repitieron dos lotes más y se obtuvieron 125 g de AA-rac racémico. Todos los lotes se combinaron para obtener AA-rac racémico (230 g) como un sólido blanquecino. AA-rac (200 g) se purificó mediante purificación por HPLC quiral para obtener AA-1 (94 g) como un sólido blanco y AA-2 (92 g) como un sólido blanco.

40 AA-1: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (br s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,32-4,18 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 2H), 1,94-1,80 (m, 2H). LCMS (ESI): *m/z* 275,2 [M⁺+1]. HPLC: 99,88%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 3,5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 60:40; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 13,840.

45 AA-2: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (br s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,31-4,19 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 2H),

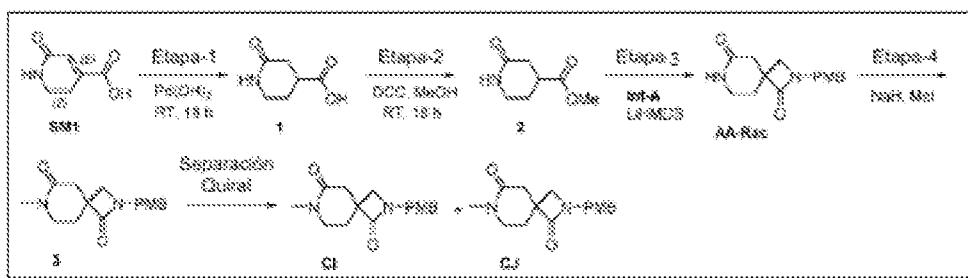
1,96-1,80 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 275,2 [M⁺+1]. HPLC: 99,42%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 3,5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 60:40; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 15,543.

5 **Preparación de Int-A: Síntesis de 2-((4-metoxibencil)amino)acetonitrilo (Int-A):**

A una solución de 4-metoxibencilamina (750 g, 5,47 mol) en THF (4,5 l) se añadieron TEA (1,1 kg, 10,9 mol) y 2-bromoacetonitrilo (788 g, 6,59 mol) a 0°C y se agitaron durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con agua (2 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 l). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 40%/n-hexano para proporcionar **Int-A** (675 g, 70% de rendimiento con 96% de pureza mediante HPLC) como un líquido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,93 (br s, 2H). LCMS (m/z): 177,1 [M⁺+1].

15

Síntesis de CI y CJ:



20 **Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (AA-rac):**

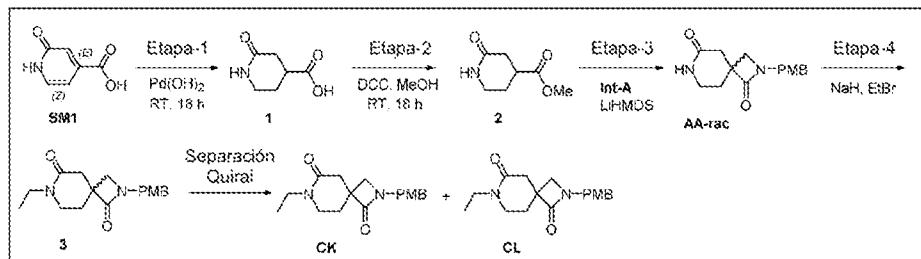
El procedimiento experimental para la síntesis AA-rac se ha recogido bajo AA-rac, AA-1 y AA-2.

25 **Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-7-metil-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (CI y CJ):**

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 262 mg, 10,94 mmol) en DMF (10 ml) se añadió AA-rac (1,5 g, 5,47 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,45 ml, 7,11 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), se añadió agua (50 ml) se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 3%/CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto racémico 3 (1,2 g, 76%) como un sólido amarillo claro. El compuesto racémico 3 se resolvió mediante purificación por HPLC preparativa quiral para obtener **CI** (430 mg) como un sólido blanco y **CJ** (440 mg) como un sólido blanco.

35 **CI:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,06-1,89 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 289,1 [M⁺+1]. HPLC: 97,14%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 55:45; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 11,685.

40 **CJ:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31-4,19 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 289,1 [M⁺+1]. HPLC: 99,91%. HPLC quiral: 100,00%; Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 55:45; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 21,608.

Síntesis de CK y CL:**Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (AA-rac):**

- 5 El procedimiento experimental para la síntesis de AA-rac se ha recogido bajo AA-rac, AA-1 y AA-2.

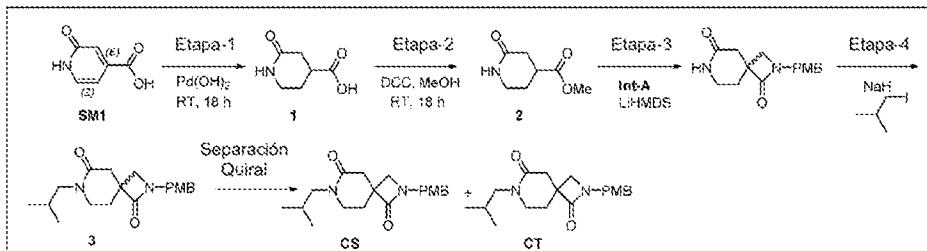
Síntesis de 7-etil-2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (CK y CL):

10 A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 350 mg, 7,28 mmol) en DMF (7 ml) se añadió AA-rac (1 g, 3,64 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitaron a temperatura ambiente 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0°C, se añadió bromuro de etilo (0,42 ml, 5,83 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), se añadió agua (50 ml) se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 3% para proporcionar el compuesto racémico 3 (1,2 g, 91%) como un líquido incoloro. El compuesto racémico 3 se resolvió mediante HPLC preparativa quirial para obtener CK (250 mg) como un jarabe espeso y CL (275 mg) como un jarabe espeso.

20 **CK:** ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,39-4,25 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 3H), 3,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 303,9 [M⁺+1]. HPLC: 99,55%. HPLC quirial: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 55:45; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 10,984.

25 **CL:** ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,38-4,27 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,49-3,34 (m, 3H), 3,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,67-2,49 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 303,9 [M⁺+1]. HPLC: 99,20%. HPLC quirial: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 55:45; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 14,849.

30

Síntesis de CS y CT:

- 35 **Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (AA-rac):**

El procedimiento experimental para la síntesis AA-rac se ha recogido bajo AA-rac, AA-1 y AA-2.

Síntesis de 7-isobutil-2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (CS y CT):

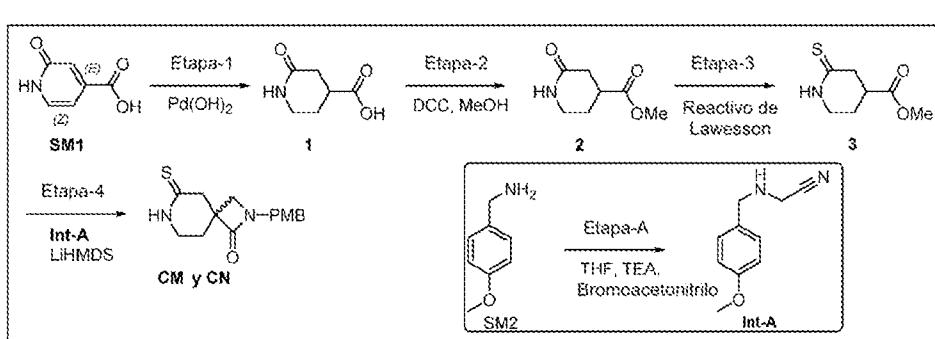
40 A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 630 mg, 0,262 mol) en DMF (10 ml) se añadió AA-rac (1,8 g, 0,006 mol) en DMF (5 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitaron a temperatura ambiente 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0°C, se añadió 1-yodo-2-metilpropano (3 g, 0,016 mol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), se añadió agua (50 ml) se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 3% para proporcionar el compuesto racémico 3 (725 mg) como un sólido amarillo claro. El compuesto racémico 3 se

separó mediante purificación por HPLC preparativa quirial para obtener CS (230 mg) como un sólido blanco y CT (275 mg) como un sólido blanco.

CS: ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,23-7,16 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 3,07 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,69-2,51 (m, 2H), 2,20-1,94 (m, 3H), 0,90 (t, $J = 6,3$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z 331,3 [M⁺+1]. HPLC: 99,16%. HPLC quirial: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 55:45; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 8,215.

CT: ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24-7,14 (m, 2H), 6,97-6,85 (m, 2H), 4,32 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,07 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,20-1,93 (m, 3H), 0,90 (t, $J = 6,3$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z 331,2 [M⁺+1]. HPLC: 99,81%. HPLC quirial: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 55:45; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 11,578.

Síntesis de CM y CN:



Síntesis de 2-oxopiperidin-4-carboxilato de metilo (2):

El procedimiento experimental para la síntesis de compuesto 2 se ha recogido bajo la síntesis de AA-rac, AA-1 y AA-2 (como compuesto 2).

Síntesis de 2-tioxopiperidin-4-carboxilato de metilo (3):

A una solución agitada de compuesto 2 (6 g, 38,2 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió reactivo de Lawesson (7,7 g, 19,1 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 40%/n-hexano para obtener el compuesto 3 (3,4 g, 51 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (br s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H). LCMS (m/z): 174,1 [M⁺+1].

Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-6-tioxo-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-1-ona (CM y CN):

A una solución agitada de compuesto 3 (3,4 g, 19,6 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 39,3 ml, 39,3 mmol) lentamente a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La temperatura de reacción se elevó hasta -20°C y se agitó durante 1 h. Se añadió Int-A (3,5 g, 19,6 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con agua muy fría (20 ml) y se extrajo con MeOH al 10% (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna eluyendo con MeOH al 2%/CH₂Cl₂ para obtener CM y CN racémico (1,5 g, 26%) como un sólido blanquecino. El CM y CN racémico se resolvió mediante purificación por HPLC preparativa quirial para obtener CM (337 mg) como un sólido blanco y CN (327 mg) como un sólido blanco.

CM: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,21 (br s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,02 - 1,87 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 290,9 [M⁺+1]. HPLC: 97,58%. HPLC quirial: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 3,5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:EtOH (60:40); A:B :: 60:40; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 10,287.

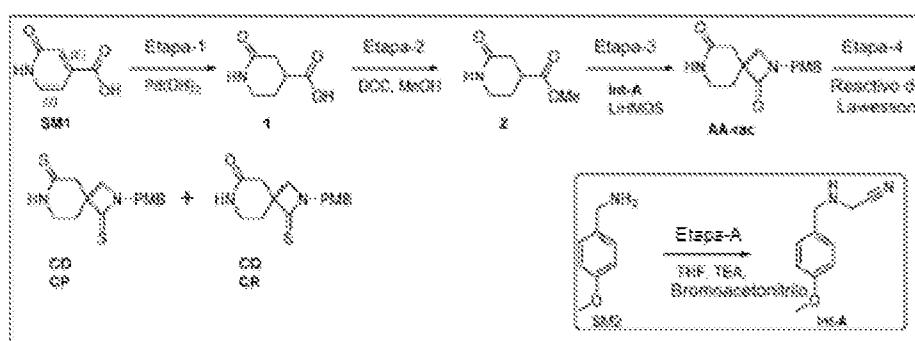
CN: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,21 (br s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,94 - 2,83 (m,

2H), 2,02 - 1,86 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 290,9 [M⁺+1]. HPLC: 97,00%. HPLC quiral: 99,23%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 3,5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:EtOH (60:40). A:B :: 60:40; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 12,201.

5 **Preparación de Int-A: Síntesis de 2-((4-metoxibencil)amino)acetonitrilo (Int-A):**

El procedimiento experimental para la síntesis Int-A se ha recogido bajo AA-rac, AA-1 y AA-2 (como Int-A).

10 **Síntesis de CO, CP, CO y CR:**



Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (AA-rac):

15 El procedimiento experimental para la síntesis AA-rac se ha recogido bajo la síntesis de AA-rac, AA-1 y AA-2.

Síntesis de 2-(4-metoxibencil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-ditiona (CO y CP):

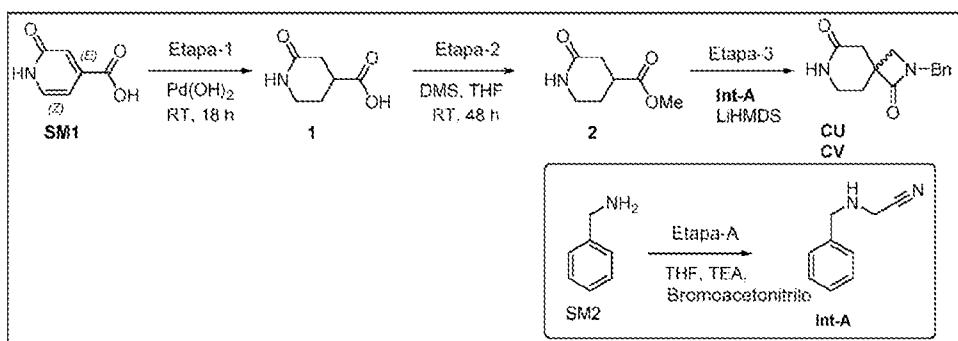
20 A una solución agitada de AA-rac (5 g, 18,2 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió reactivo de Lawesson (7,3 g, 18,1 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta refluxo durante 2 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en CombiFlash para obtener una mezcla de CO y CP (1,5 g, 27 %) como un sólido blanco y CQ y CR (450 mg, 9 %) como un sólido blanco. La mezcla racémica de CO y CP (1,5 g, 27 %) se separó mediante purificación por HPLC preparativa quiral para obtener CO (183 mg) como un sólido blanco y de CP (166 mg) como un sólido blanco.

25 **CO:** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (br s, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,66-4,52 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,85 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 307,9 [M⁺+1]. HPLC: 97,51%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 3,5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:IPA (60:40); A:B :: 65:35; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 12,651.

30 **CP:** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (br s, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,66-4,51 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,85 (s, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 307,9 [M⁺+1]. HPLC: 99,25%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 3,5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:IPA (60:40). A:B :: 65:35; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 15,825.

40 **Preparación de Int-A: Síntesis de 2-((4-metoxibencil)amino)acetonitrilo (Int-A):**

El procedimiento experimental para la síntesis Int-A se ha recogido bajo AA-rac, AA-1 y AA-2 (como Int-A).

Síntesis de CU y CV:**Síntesis de 2-oxopiperidin-4-carboxilato de metilo (2):**

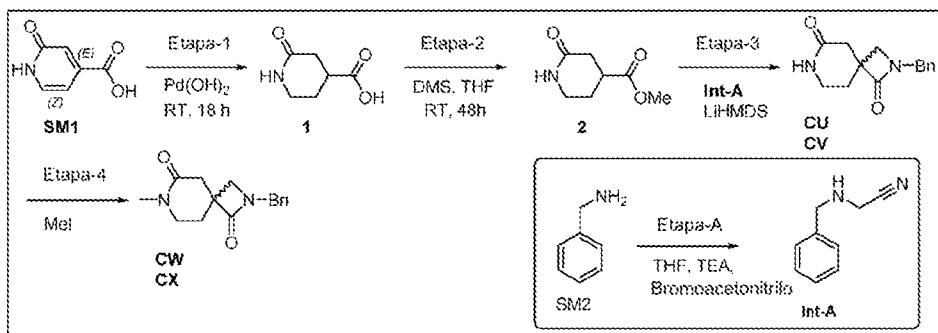
- 5 El procedimiento experimental para la síntesis de compuesto 2 se ha recogido bajo la síntesis de AA-rac, AA-1 y AA-2 (como compuesto 2).

Síntesis de 2-bencil-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (CU y CV):

- 10 A una solución agitada de compuesto 2 (3,5 g, 0,022 mol) en THF seco (40 ml) se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 44 ml, 0,044 mol) lentamente a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La temperatura de reacción se elevó hasta -20°C y se agitó durante 1 h. Se añadió Int-A (3,2 g, 0,022 mol) en THF (10 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. La mezcla de reacción se desactivó con agua muy fría y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido para obtener una mezcla racémica de CU y CV (1,5 g, 27 %) como un sólido blanco. La mezcla racémica de CU y CV (650 mg) se separó mediante purificación por HPLC preparativa quiral para proporcionar CU (191 mg) como un sólido blanco y CV (191 mg) como un sólido blanco.
- 15 20 CU: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (br s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 3H), 4,40-4,27 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,20 - 3,14 (m, 1H), 3,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 245,0 [M⁺+1]. HPLC: 97,50%; HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 µm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (10:90); A:B :: 65:35; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 12,219.
- 25 CV: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (br s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 3H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 2H), 1,99 - 1,81 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 245,0 [M⁺+1]. HPLC: 99,76%. HPLC quiral: 98,55%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 µm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (10:90); A:B :: 65:35; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 14,153.

Síntesis de 2-(bencilamino)acetonitrilo (Int-A):

- 35 A una solución de bencilamina (SM2) (10 g, 0,093 mol) en THF (60 ml) se añadió trietilamina (26 ml, 0,186 mol) y se agitaron durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2-bromoacetonitrilo (8 ml, 0,112 mol) lentamente a 0°C y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con agua muy fría (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo EtOAc al 30%/n-hexano para proporcionar Int-A (3,5 g, 26%) como un líquido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36-7,30 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 3,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,03 (quin, J = 6,5 Hz, 1H). LCMS (m/z): 147,1 [M⁺+1].

Síntesis de CW y CX:**Síntesis de 2-bencil-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (CU y CV):**

5 El procedimiento experimental para la síntesis de una mezcla racémica de CU y CV se ha recogido bajo CU y CV.

Síntesis de 2-bencil-7-metil-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (CW y CX):

10 A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 820 mg, 20,4 mmol) en DMF (12 ml) se añadió CU y CV racémico (2 g, 8,19 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitaron a temperatura ambiente 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0°C, se añadió yoduro de metilo (1,5 ml, 24,6 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), se añadió agua (12 ml) se extrajo con EtOAc (2x500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 5% para proporcionar una mezcla de CW y CX (1,5 g) como un jarabe espeso, que se purificó mediante purificación por HPLC preparativa en fase inversa para obtener una mezcla CW y CX (460 mg). Esta se separó mediante purificación por HPLC preparativa quirial para obtener CW (137 mg) como un semisólido y CX (159 mg) como un jarabe espeso.

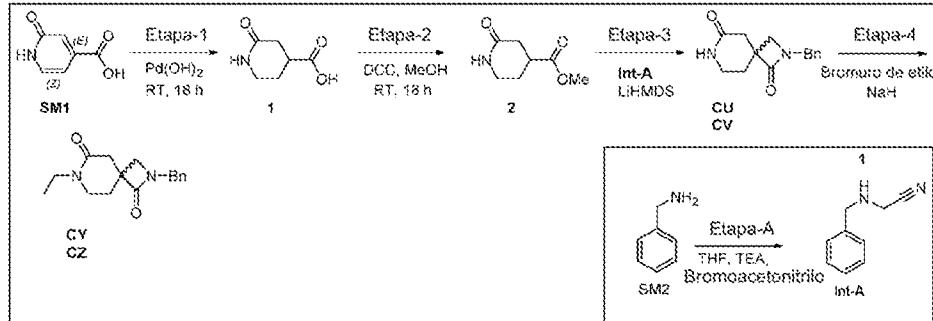
20 **CW:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41-7,22 (m, 5H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,08-1,91 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 258,9 [M⁺+1]. HPLC: 99,58%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (10:90); A:B :: 60:40; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 11,305.

25 **CX:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41-7,21 (m, 5H), 4,39-4,25 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,09-1,91 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 259,1 [M⁺+1]. HPLC: 99,76%. HPLC quiral: 98,04%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (10:90); A:B :: 60:40; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 22,235.

30 Preparación de Int-A:**Síntesis de 2-(bencilamino)acetonitrilo (Int-A):**

El procedimiento experimental para la síntesis mezcla racémica de Int-A se ha recogido bajo CU y CV.

35

Síntesis de CY y CZ:**40 Síntesis de 2-bencil-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (CU y CV):**

El procedimiento experimental para la síntesis de una mezcla racémica de CU y CV se ha recogido bajo CU y CV.

Síntesis de 2-bencil-7-etil-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (CY y CZ):

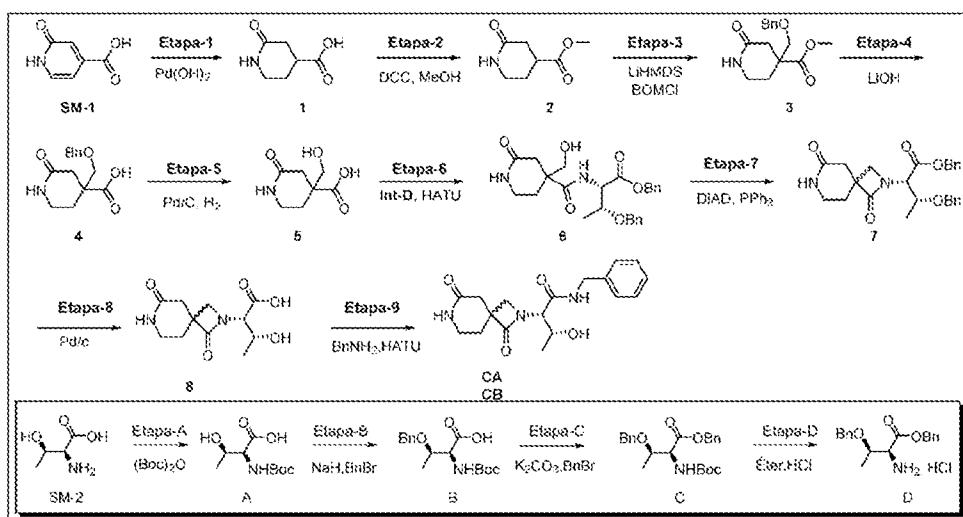
A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 820 mg, 20,4 mmol) en DMF (8 ml) se añadió CU y CV racémico (2 g, 8,19 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitaron a temperatura ambiente 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0°C, se añadió bromuro de etilo (0,9 ml, 13,1 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), se añadió agua (12 ml) se extrajo con EtOAc (2x500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 2% para proporcionar una mezcla de CY y CZ (1,5 g, 67%) como un sólido blanquecino, que se separó mediante purificación por HPLC preparativa quiral para obtener CY (489 mg) como un sólido blanco y CZ (443 mg) como un sólido blanco.

CY: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 3H), 4,39-4,27 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 3H), 3,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 272,9 [M⁺+1]. HPLC: 95,23%. HPLC quiral: 98,54%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm). Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (10:90); A:B :: 65:35; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 13,281.

CZ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42-7,34 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 3H), 4,39-4,27 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 3H), 3,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 273,0 [M⁺+1]. HPLC: 99,40%. HPLC quiral: 99,59%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm). Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (10:90); A:B :: 65:35; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 21,461.

Preparación de Int-A:**Síntesis de 2-(bencilamino)acetonitrilo (Int-A):**

El procedimiento experimental para la síntesis mezcla racémica de Int-A se ha recogido bajo CU y CV.

Síntesis de CA y CB:**Síntesis de 2-oxopiperidin-4-carboxilato de metilo (2):**

El procedimiento experimental para la síntesis compuesto 2 se ha recogido bajo la síntesis de AA-rac, AA-1 y AA-2 (como compuesto 2).

Síntesis de 4-((benciloxi)methyl)-2-oxopiperidin-4-carboxilato de metilo (3):

A una solución en agitación del compuesto 2 (30 g, 0,191 mol) en THF (300 ml) se añadió LiHMDS (1M en THF, 764 ml, 0,764 mol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -30°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se añadió BOM-Cl (44,7 g, 0,286 mol). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78°C durante 30 minutos, se llevó hasta temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C,

se desactivó con NH₄Cl acuoso (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 1 l). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 2% para proporcionar el compuesto **3** (22 g, 42%) como un jarabe espeso. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (br s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 3H), 4,51-4,41 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,56 (br d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 277,9 [M⁺+1].

Síntesis de ácido 4-((benciloxi)methyl)-2-oxopiperidin-4-carboxílico (4):

- 10 A una solución en agitación de **3** (22 g, 0,079 mol) en THF, MeOH y H₂O (300 ml, 4: 1:1) se añadió LiOH·H₂O (16,6 g, 0,397 mol) a temperatura ambiente y se agitaron durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) se extrajo con Et₂O (2 × 1 l). La capa acuosa se enfrió hasta 0°C y se ajustó a pH-2 con ácido cítrico. El material sólido se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar **4** (14 g, 67%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (br s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,43 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,08 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 264,0 [M⁺+1].
- 15

Síntesis de ácido 4-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-4-carboxílico (5):

- 20 A una solución en agitación del compuesto **4** bruto (14 g, 0,053 mol) en MeOH (400 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 7 g) a temperatura ambiente y se agitaron bajo atmósfera de H₂ (presión de globo) durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y el bloque se lavó con MeOH (500 ml). El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. El material bruto se trituró con Et₂O y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto **5** (6 g, 65%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (br s, 1H), 3,51 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,02 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 174,2 [M⁺+1].
- 25

Síntesis de O-bencil-N-(4-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-4-carbonil)-L-treoninato de bencilo (6):

- 30 A una solución en agitación del compuesto **5** (8 g, 0,046 mol) en (300 ml) se añadieron DIPEA (25,5 ml, 0,138 mol), HATU (26,3 g, 0,069 mol) e **Int-D** (18,6 g, 0,055 mol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, ácido cítrico acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 2%/CH₂Cl₂ para obtener el compuesto **6** (10 g, 50%) como un jarabe amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,12 (m, 1H), 7,39-7,18 (m, 10H), 5,15-5,08 (m, 2H), 4,61-4,47 (m, 2H), 4,32 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,21-2,97 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 1H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (m/z): 455,2 [M⁺+1].
- 40

Síntesis de (2S,3R)-3-(benciloxi)-2-(1,6-dioxo-2,7-diazaespiro[3,5]nonan-2-il)butanoato de bencilo (7):

- A una solución de PPh₃ (11,54 g, 0,044 mol) y DIAD (8,65 ml, 0,044 mol) en THF (200 ml) se agitaron a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. A continuación, se añadió el compuesto **6** (10 g, 0,022 mol) a la mezcla de reacción y se dejó agitar 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con hielo y se concentró bajo presión reducida. El material bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 2% para proporcionar el compuesto **7** (8 g, 83%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66-7,60 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,20 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,24-5,11 (m, 2H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,27 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,35 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,26 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,46-2,29 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 437,2 [M⁺+1].
- 45

Síntesis de ácido (2S,3R)-2-(1,6-dioxo-2,7-diazaespiro[3,5]nonan-2-il)-3-hidroxibutanoico (8):

- 55 A una solución en agitación del compuesto **7** bruto (8 g, 0,018 mol) en MeOH (500 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 5 g) a temperatura ambiente y se agitaron bajo atmósfera de H₂ (presión de globo) durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y el bloque se lavó con MeOH (500 ml). El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. El material bruto se trituró con Et₂O y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto **8** (3 g, 65%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,87 (br s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 4,86-4,72 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,49 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,03 (d, J = 5,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 255,0 [M⁺+1].
- 60

Síntesis de (2S,3R)-N-bencil-2-(1,6-dioxo-2,7-diazaespiro[3,5]nonan-2-il)-3-hidroxibutanamida (CA y CB):

A una solución en agitación del compuesto 8 (1,5 g, 5,85 mmol) en (150 ml) se añadieron DIPEA (3 ml, 17,4 mmol), HATU (3,3 g, 8,68 mmol) y bencilamina (752 mg, 7,02 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó mediante chromatografía en columna eluyendo MeOH al 5% para obtener **CA** y **CB** racémicos (1,55 g,) como un sólido blanco y se separó mediante purificación por HPLC quiral para obtener **CA** (300 mg) como un sólido blanco y **CB** (300 mg) como un sólido blanco.

CA: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (br t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,99 (br d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,44 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,05 (d, J = 5,8 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 346,0 [M⁺+1]. HPLC: 96,16%. HPLC quiral: 95,45%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil B: DCM:EtOH:IPA (90:05:05 y DEA al 0,1%); Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 7,971.

CB: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 5,02 (br s, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,33 (br s, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 346,1 [M⁺+1]. HPLC: 99,41%. HPLC quiral: 95,23%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil B: DCM:EtOH:IPA (90:05:05 y DEA al 0,1%); Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 9,413.

Preparación de Int-D:**Síntesis de (terc-butoxicarbonil)-L-treonina (A):**

A una solución de SM-2 (50 g, 0,420 mol) en 1,4-dioxano y agua (500 ml, 1:1) se añadió NaHCO₃ (133 g, 1,255 mol) en porciones a TA y se agitaron durante 15 min. A continuación, se añadió Boc₂O (144 ml, 0,629 mol) gota a gota a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a TA durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua (200 ml) y se acidificó usando HCl 1 N (pH-2). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto A (80 g, 87%) como un jarabe incoloro. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,5 (br s, 1H), 6,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS (m/z): 218,1 [M⁺-1].

Síntesis de O-bencil-N-(terc-butoxicarbonil)-L-treonina (B):

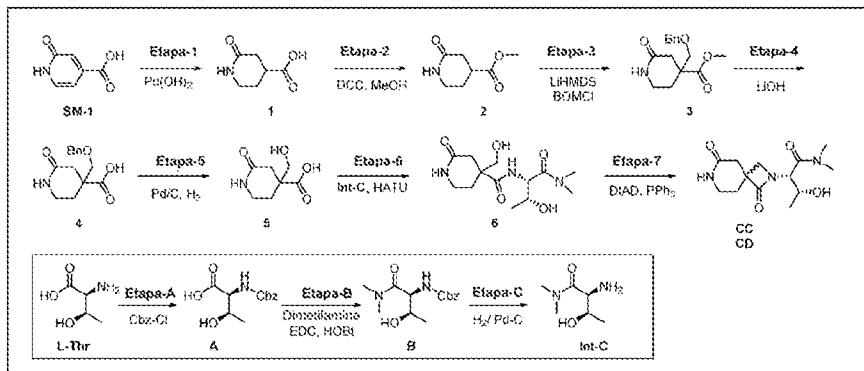
A una solución en agitación del compuesto A (80 g, 0,365 mol) en DMF (800 ml) se añadió NaH al 60% (22 g, 0,913 mol) en porciones a -20°C bajo atmósfera de N₂ y se agitaron durante 2 h. Bromuro de bencilo (52 ml, 0,438 mol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con éter dietílico (2 x 500 ml). La capa acuosa se acidificó usando HCl 1 N (pH-2). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 l). La capa orgánica separada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto B (84 g, bruto) como un jarabe espeso. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (br s, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 6,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,00-3,98 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Síntesis de O-bencil-N-(terc-butoxicarbonil)-L-treoninato de bencilo (C):

A una solución en agitación del compuesto B (78 g, 0,252 mol) en DMF (780 ml) se añadió K₂CO₃ (87 g, 0,631 mol) a TA bajo atmósfera de N₂ y se agitaron durante 30 min. Se añadió bromuro de bencilo (45 ml, 0,378 mol) gota a gota a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (2 l) y se extrajo con éter dietílico (2 x 1 l). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/n-hexano para proporcionar el compuesto C (68 g, 68%) como un jarabe amarillo. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37-7,18 (m, 10H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,49 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 399,4 [M⁺].

Síntesis de hidrocloruro de O-bencil-L-treoninato de bencilo (D):

A una solución del compuesto C (68 g, 0,170 mol) en éter dietílico (500 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (130 ml, 0,511 mol) y se agitaron a TA durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El material bruto se disolvió en éter dietílico (1 l) y se agitaron vigorosamente a TA durante 1 h. El sólido obtenido se separó por filtración y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto D (50 g, 87%) como un sólido blanco (sal de HCl). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,59 (s, 2H), 7,50-7,25 (m, 10H), 5,23 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Síntesis de CC y CD:

5

Síntesis de ácido 4-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-4-carboxílico (5):

El procedimiento experimental para la síntesis compuesto 5 se ha recogido bajo la síntesis de CA y CB (como compuesto 5).

10

Síntesis de N-(2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)-4-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-4-carboxamida (6):

A una solución en agitación del compuesto 5 (3 g, 0,017 mol) en (150 ml) se añadieron DIPEA (9 ml, 0,051 mol), HATU (9,8 g, 0,025 mol) e Int-C (2,7 g, 0,019 mol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 10% para obtener el compuesto 6 (2,2 g, 42%) como un jarabe espeso. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 5,37 (br s, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,75-4,62 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,47 (br d, J = 15,4 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,10-0,94 (m, 3H). LCMS (ESI) : m/z 302,2 [M⁺+1].

25

Síntesis de (2S,3R)-2-(1,6-dioxo-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (CC y CD):

A una solución de PPh₃ (4,78 g, 18,2 mmol) en THF (50 ml) se añadió DIAD (3,59 ml, 18,2 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. El compuesto 6 (2,2 g, 7,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con hielo y se concentró bajo presión reducida. El material bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 5%/CH₂Cl₂ para proporcionar una mezcla racémica de CC y CD (1,6 g) y se resolvió mediante purificación por HPLC en fase inversa para obtener CC (105 mg) como un sólido blanco y CD (108 mg) como un sólido blanco. CC: ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,65 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 284,2 [M⁺+1]. HPLC: 99,41%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: DCM; Fase móvil B: EtOH:IPA (50:50); A:B :: 85:15; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 6,775.

CD: ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 3H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 284,3 [M⁺+1]. HPLC: 98,28%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: DCM; Fase móvil B: EtOH:IPA (50:50). A:B :: 85:15; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 10,621.

Preparación de Int-C:

45

Síntesis de ((benciloxi)carbonil)-L-treonina (A):

A una solución de L-treonina (20 g, 0,17 mol) en 1,4-dioxano y agua (1:1, 200 ml) se añadió NaOH (27,35 g, 0,683 mol) seguido de la adición gota a gota de CbzCl (solución al 50% en tolueno, 87 ml, 0,256 mol) a 0°C y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y se lavó con EtOAc (100 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto A (32 g, 75 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (br s, 1H), 7,40 - 7,28 (m,

5H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **LCMS (ESI):** m/z 254,1 [M⁺+1].

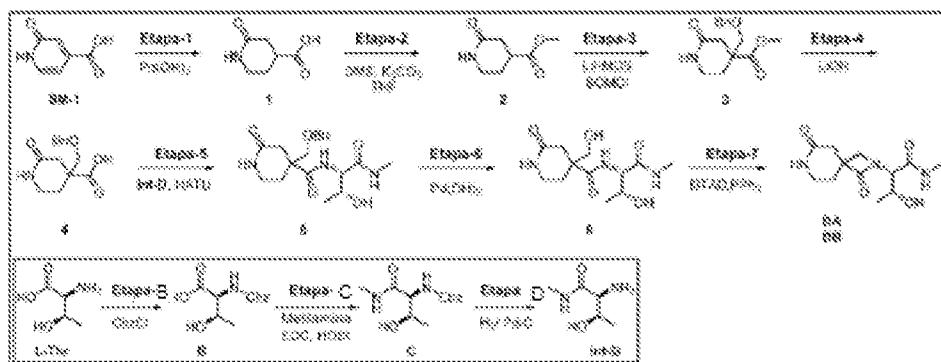
Síntesis de ((2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (B):

A una solución de **A** (10 g, 39,52 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadieron HOBr (8 g, 59,23 mmol), EDC.HCl (11,35 g, 59,23 mmol), hidrocloruro de dimetilamina (6,44 g, 79,05 mmol) y DIPEA (22 ml, 118,5 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en Combi-Flash eluyendo con EtOAc al 60%/n-hexano para proporcionar el compuesto **B** (9 g, 81%) como un sólido blanco. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 - 7,27 (m, 5H), 7,04 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 5,4, 8,4 Hz, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H). **LCMS (ESI):** m/z 281,1 [M⁺+1].

Síntesis de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (Int-C):

A una solución de **B** (11 g, 39,28 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 4 g) a temperatura ambiente y se agitaron bajo atmósfera de H₂ (globo) durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar **Int-C** (5 g, 87%) como un sólido blanco. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,57 (quin, J = 6,2 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H). **LCMS (ESI):** m/z 147,0 [M⁺+1].

Síntesis de DA y DB:



Síntesis de ácido 4-((benciloxi)methyl)-2-oxopiperidin-4-carboxílico (4):

El procedimiento experimental para la síntesis del compuesto 4 se ha recogido bajo la síntesis de CA y CB (como compuesto 4).

Síntesis de 4-((benciloxi)methyl)-N-((2S,3R)-3-hidroxi-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-2-oxopiperidin-4-carboxamida (5):

A una solución en agitación del compuesto 4 (5 g, 0,018 mol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadieron (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-metilbutanamida (Int-D, 2,3 g, 0,031 mol), DIPEA (10,3 ml, 0,079 mol) y HATU (12,1 g, 0,031 mol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), las materias volátiles se retiraron bajo presión reducida para proporcionar compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 10%/CH₂Cl₂ para obtener el compuesto 5 (6,5 g, 95%) como un sólido blanco. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61-7,46 (m, 2H), 7,44-7,24 (m, 6H), 4,87 (dd, J = 5,5, 9,0 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,22-4,11 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 4H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H). **LCMS (m/z):** 378,0 [M⁺+1].

Síntesis de N-((2S,3R)-3-hidroxi-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-4-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-4-carboxamida (6):

A una solución agitada de compuesto 5 (6 g, 0,015 mol) en MeOH (60 ml) se añadió Pd al 10% (OH)₂/C (50% en húmedo, 3 g) a temperatura ambiente y se agitaron durante 16 h bajo atmósfera de H₂ (presión de globo). Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y el bloque se lavó con MeOH (500 ml). El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. El material bruto se trituró

con Et₂O y se secó bajo vacío para proporcionar 6 (4 g, 93%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,65-7,54 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,58 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 286,0 [M⁺-1].

5 **Síntesis de (2S,3R)-2-(1,6-dioxo-2,7-diazaespiro[3,5]nonan-2-il)-3-hidroxi-N-metilbutanamida (DA y DB):**

10 A una solución de PPh₃ (10,95 g, 0,041 mol) y DTAD (9,61 g, 0,041 mol) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, el compuesto 6 (6 g, 0,020 mol) en THF (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se dejó agitar 2 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua muy fría y se concentró bajo presión reducida. El material bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 10%/CH₂Cl₂ para obtener una mezcla de DA y DB (1,1 g, 19%) como un sólido blanco, que se separó mediante purificación de fases normal seguida de purificación por HPLC quiral para obtener DA (60 mg) como un sólido blanco higroscópico y DB (80 mg) como un sólido blanco higroscópico.

15 DA: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79-7,71 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,13 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 5,1, 10,7 Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 3H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,63 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,13 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,20 (d, J = 5,5 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 270,1 [M⁺+1]. HPLC: 95,39%. HPLC quiral: 97,28%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: EtOH:MeOH (50:50); A:B :: 60:40; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 8,716.

20 DB: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (br d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,10 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 5,4, 10,7 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 5,3, 10,7 Hz, 1H), 3,17-3,05 (m, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,63 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,55 (dd, J = 0,9, 17,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,20 (d, J = 5,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 270,1 [M⁺+1]. HPLC: 96,43%. HPLC quiral: 99,54%. Columna: CHIRALPAK IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: EtOH:MeOH (50:50) A:B :: 60:40; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 10,289.

30 **Preparación de Int-D:**

35 **Síntesis de ((benciloxi)carbonil)-L-treonina (B):**

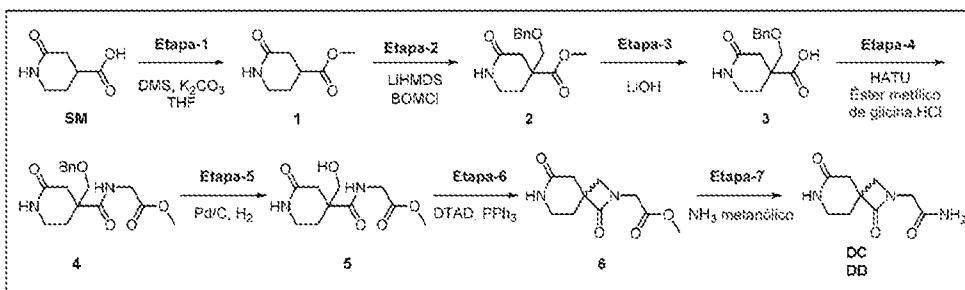
40 A una solución de L-treonina (20 g, 0,17 mol) en 1,4-dioxano y agua (1:1, 200 ml) se añadió NaOH (27,35 g, 0,683 mol) seguido de la adición gota a gota de CbzCl (solución al 50% en tolueno, 87 ml, 0,256 mol) a 0°C y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y se lavó con EtOAc (100 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N acuoso y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto B (32 g, 75 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (br s, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 254,1 [M⁺+1].

45 **Síntesis de ((2S,3R)-3-hidroxi-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (C):**

50 A una solución de B (6 g, 23,71 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadieron HOBr (4,8 g, 35,57 mmol), EDC.HCl (6,83 g, 35,57 mmol), metilamina (2M en THF) (23,7 ml, 47,43 mmol) y DIPEA (13 ml, 71,14 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en Combi-Flash eluyendo con EtOAc al 80%/n-hexano para proporcionar el compuesto C (2,5 g, 39%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 6,84 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 2H), 4,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 4,2, 8,7 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 267,1 [M⁺+1].

55 **Síntesis de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-metilbutanamida (Int-D):**

60 A una solución de C (2,5 g, 9,39 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 1 g) y se agitaron bajo atmósfera de H₂ (globo) durante 16 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y se lavó con MeOH y H₂O (250 ml, 1: 1). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar Int-D (1,1 g, 88%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (br d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,56 (br s, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,34-1,83 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 133,2 [M⁺+1].

Síntesis de DC y DD:**Síntesis de ácido 4-((benciloxi)methyl)-2-oxopiperidin-4-carboxílico (3):**

5 El procedimiento experimental para la síntesis compuesto 3 se ha recogido bajo la síntesis de CA y CB (como compuesto 3).

Síntesis de (4-((benciloxi)methyl)-2-oxopiperidin-4-carbonil)glicinato de metilo (4):

10 A una solución en agitación del compuesto 3 (7 g, 0,026 mol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se añadieron DIPEA (14,2 ml, 0,079 mol), éster metílico de glicina.HCl (3,67 g, 0,029 mol) y HATU (12,1 g, 0,031 mol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 200 ml). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto bruto que se purificó mediante chromatografía en columna eluyendo con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ para obtener el compuesto 4 (8 g, 90%) como un jarabe espeso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40-7,24 (m, 6H), 4,48 (s, 2H), 3,94-3,73 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 2H), 2,55 (dd, J = 1,0, 17,1 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H). LCMS (m/z): 335,1 [M⁺+1].

Síntesis de (4-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-4-carbonil)glicinato de metilo (5):

A una solución en agitación del compuesto 4 (8 g, 0,023 mol) en MeOH (160 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 4 g) a temperatura ambiente y se agitaron durante 48 h bajo atmósfera de H₂ (presión de globo). Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y el bloque se lavó con MeOH (500 ml). El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. El material bruto se trituró con Et₂O/n-pentano y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto 5 (4 g, 70%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,05 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 245,1 [M⁺+1].

Síntesis de 2-(1,6-dioxo-2,7-diazaespiro[3,5]nonan-2-il)acetato de metilo (6):

35 A una solución de PPh₃ (13,19 g, 0,0503 mol) y DTAD (11,58 g, 0,0503 mol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, se añadió el compuesto 5 (4,1 g, 0,016 mol) en THF (20 ml) a la mezcla de reacción y se dejó agitar 3 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con hielo y se concentró bajo presión reducida. El material bruto obtenido se purificó mediante chromatografía en columna de alúmina neutra eluyendo MeOH al 4%/CH₂Cl₂ para obtener el compuesto 6 (1,9 g, 50%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61-7,52 (m, 1H), 4,03 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 4H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 277,0 [M⁺+1].

Síntesis de 2-(1,6-dioxo-2,7-diazaespiro[3,5]nonan-2-il)acetamida (DC y DD):

45 A una solución del compuesto 6 (1 g, 0,004 mol) en MeOH (10 ml) se añadió amoníaco metanólico (20 ml) a temperatura ambiente en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), las materias volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto obtenido se purificó mediante chromatografía en columna de alúmina neutra eluyendo MeOH al 4%/CH₂Cl₂ para obtener una mezcla de DC y DD (220 mg, 23%) como un sólido blanco. Se realizaron dos lotes más para obtener 260 mg de una mezcla de DC y DD. La mezcla (480 mg) se separó mediante purificación por HPLC quirial para obtener DC (187 mg) como un sólido blanco y DD (190 mg) como un sólido blanco.

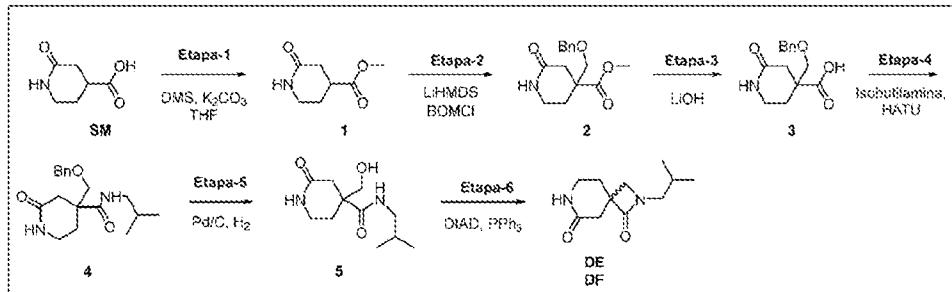
DC: ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4,15-4,03 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 212,0 [M⁺+1]. HPLC: 99,13%. HPLC quirial: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IA (250*4,6

mm, 5 µm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 70:30; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 8,372.

5 DD: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4,14-4,03 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 212,0 [M^++1]. HPLC: 99,58%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IA (250*4,6 mm, 5 µm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: DCM:MeOH (50:50); A:B :: 70:30; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 11,513.

Síntesis de DE y DF:

10



Síntesis de ácido 4-((benciloxi)methyl)-2-oxopiperidin-4-carboxílico (3):

15 El procedimiento experimental para la síntesis compuesto 3 se ha recogido bajo la síntesis de CA y CB (como compuesto 3).

Síntesis de 4-((benciloxi)methyl)-N-isobutil-2-oxopiperidin-4-carboxamida (4):

20 A una solución en agitación del compuesto 3 (7 g, 0,026 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadieron DIPEA (13,8 ml, 0,079 mol), isobutilamina (2,3 g, 0,031 mol) y HATU (12,1 g, 0,031 mol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (2×200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 5%/ CH_2Cl_2 para obtener el compuesto 4 (8 g, 95%) como un jarabe espeso. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 6H), 4,46 (s, 2H), 3,57 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,19-2,99 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,57 (dd, $J = 1,4, 17,1$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 2H), 0,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z 319,3 [M^++1].

30

Síntesis de 4-(hidroximetil)-N-isobutil-2-oxopiperidin-4-carboxamida (5):

35 A una solución en agitación del compuesto 4 (8,5 g, 0,026 mol) en MeOH (150 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 8 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h bajo atmósfera de H_2 (presión de globo). Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y el bloque se lavó con MeOH (500 ml). El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. El material bruto se trituró con $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-pentano}$ y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto 5 (2,9 g, 50%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,10-4,99 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 2H), 0,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z 229,0 [M^++1]. HPLC: 99,56%.

40

Síntesis de 2-isobutyl-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (DE y DF):

45 A una solución de PPh_3 (7,5 g, 0,028 mol) y DTAD (6,7 g, 0,028 mol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, se añadió el compuesto 5 (2,2 g, 0,009 mol) en THF (12 ml) a la mezcla de reacción y se dejó agitar 3 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con hielo y se concentró bajo presión reducida. El material bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina neutra eluyendo MeOH al 4%/ CH_2Cl_2 para obtener una mezcla de DE y DF (800 mg, 79%) como un sólido blanco. Se separaron 300 mg de mezcla racémica de DE y DF mediante purificación por HPLC quiral para obtener DE (62 mg) como un sólido blanco y DF (69 mg) como un sólido blanco.

50

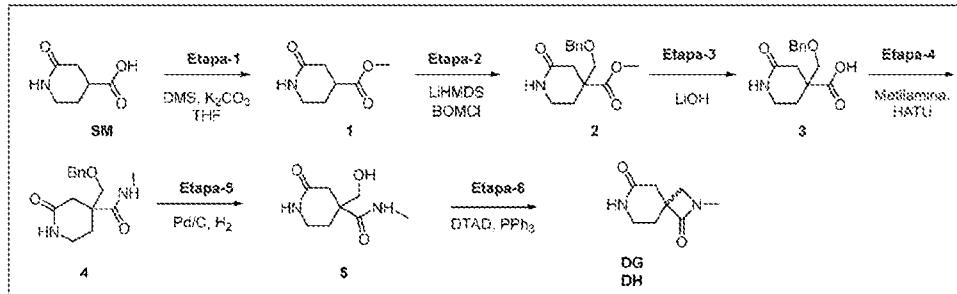
DE: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (br s, 1H), 3,29 (br s, 1H), 3,24-3,09 (m, 3H), 2,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,43-2,29 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 3H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z 211,2 [M^++1]. HPLC: 99,55%. HPLC quiral:

100,00%. Columna: CHIRALPAK IA (250*4,6 mm, 5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: EtOH A:B :: 80:20; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 9,693.

5 DF: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (br s, 1H), 3,29 (br s, 1H), 3,24-3,10 (m, 3H), 2,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,96-1,74 (m, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z 211,2 [M⁺+1]. HPLC: 99,20%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IA (250*4,6 mm, 5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: EtOH; A:B :: 80:20; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención : 12,647.

Síntesis de DG y DH:

10



Síntesis de ácido 4-((bencilioxi)metyl)-2-oxopiperidin-4-carboxílico (3):

15 El procedimiento experimental para la síntesis compuesto 3 se ha recogido bajo la síntesis de CA y CB (como compuesto 3).

Síntesis de 4-((bencilioxi)metyl)-N-metil-2-oxopiperidin-4-carboxamida (4):

20 A una solución en agitación del compuesto 3 (7 g, 0,026 mol) en CH₂Cl₂ (140 ml) se añadieron DIPEA (14,28 ml, 0,079 mol), HATU (12,1 g, 0,031 mol) y metilamina (solución 2 M en THF, 14,6 ml, 0,029 mol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en CombiFlash eluyendo MeOH al 2%/EtOAc para obtener el compuesto 4 (4 g, 54%) como un sólido blanco. 1 H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (br d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,40-7,25 (m, 6H), 4,46 (s, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,60 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,05 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H). LCMS (m/z): 277,0 [M⁺+1].

30 **Síntesis de 4-(hidroximetil)-N-metil-2-oxopiperidin-4-carboxamida (5):**

A una solución en agitación del compuesto 4 (4 g, 0,014 mol) en MeOH (80 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 4 g) a temperatura ambiente y se agitaron durante 16 h bajo atmósfera de H₂ (presión de globo). Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y el bloque se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado obtenido se concentró para obtener material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo MeOH al 8%/CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto 5 (1,6 g, 59%) como un sólido blanco. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,58 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,47-2,43 (m, 1H), 1,98 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 187,1 [M⁺+1].

40

Síntesis de 2-metil-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-diona (DG y DH):

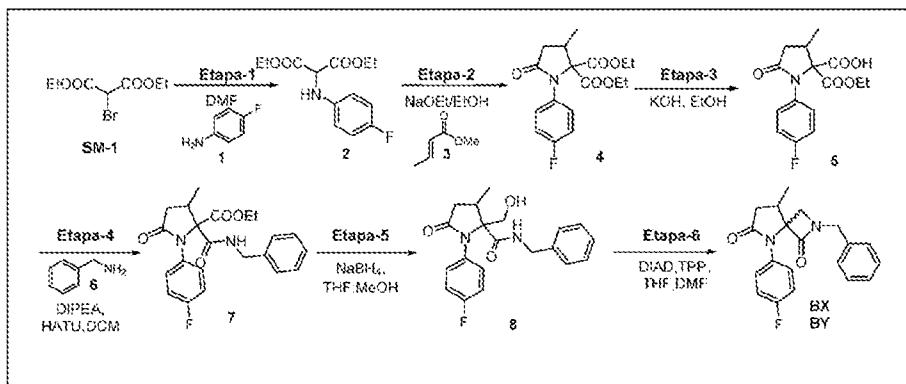
A una solución de PPh₃ (5,91 g, 0,022 mol) y DTAD (5,19 g, 0,022 mol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, se añadió el compuesto 5 (1,4 g, 0,007 mol) en THF:1,4-dioxano (20 ml, 1:1) a la mezcla de reacción y se dejó agitar 2 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con hielo y se concentró bajo presión reducida. El material bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina neutra eluyendo MeOH al 4%/CH₂Cl₂ para proporcionar compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo MeOH al 5%/CH₂Cl₂ para obtener una mezcla de DG y DH (880 mg, 69%) como un sólido blanco, que se separó mediante purificación por HPLC quiral para obtener DG (230 mg) como un sólido blanco y DH (300 mg) como un sólido blanco.

50 DG: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (br s, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,44-2,25 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 169,1 [M⁺+1]. HPLC: 99,31%. HPLC quiral: 100,00%. Columna: CHIRALPAK IA (250*4,6 mm, 5 μ m); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: EtOH; A:B :: 80:20; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 11,061.

DH: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (br s, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,42-2,27 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 169,0 [M⁺+1]. HPLC: 99,37%. HPLC quiral: 97,14%. Columna: CHIRALPAK IA (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: 0,1% DEA en n-hexano; Fase móvil B: EtOH; A:B :: 80:20; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 13,372.

5

Síntesis de BX y BY:



10

Síntesis de 2-((4-fluorofenil)amino)malonato de dietilo (2):

A una solución agitada de 2-bromomalonato de dietilo, **SM-1** (100,0 g, 420,0 mmol) en DMF (500 ml) se añadió 4-fluoroanilina **1** (46,7 g, 420,0 mmol) a 0°C y se agitaron a 100°C durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua enfriada con hielo, el sólido obtenido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto **2** (95,0 g, 84%) como un sólido pardo claro. LCMS (ESI): m/z 270,10 [M⁺+1].

15

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilato de dietilo (4):

A una solución agitada del compuesto **2** (25,0 g, 92,9 mmol) y (E)-but-2-enoato de metilo **3** (10,8 ml, 102,1 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió NaOEt (25 ml, solución al 21% en EtOH) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 15-30%/hexano para proporcionar **4** (12,0 g, 38%) como un aceite pardo. LCMS (ESI): m/z 338,0 [M⁺+1].

25

Síntesis de ácido 2-(etoxicarbonil)-1-(4-fluorofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (5):

A una solución agitada de **4** (11,0 g, 32,6 mmol) en EtOH (40 ml) y KOH (2,73 g, 48,9 mmol) en H₂O (10 ml) se añadió gota a gota a TA y se agitaron durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (200 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (pH~2) y se extrajo con EtOAc (5 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar **5** (8,0 g, 80%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z 310,0 [M⁺+1].

35

Síntesis de 2-(bencilcarbamoil)-1-(4-fluorofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (7):

A una solución agitada de **5** (1,0 g, 3,23 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron bencilamina **6** (0,41 g, 3,87 mmol), HATU (1,84 g, 4,84 mmol), DIPEA (1,4 ml, 8,07 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se desactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 30-50%/hexano para proporcionar **7** (0,92 g, 72%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z 398,43 [M⁺+1].

45

Síntesis de N-bencil-1-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (8):

A una solución agitada de **7** (2,3 g, 5,77 mmol) en THF y MeOH (3:1, 20 ml) se añadió NaBH₄ (1,09 g, 28,8 mmol) a 0°C en porciones a lo largo de un período de 20 min y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida.

50

presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 30-50%/hexano para proporcionar **8** (1,36 g, 66%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): *m/z* 357,0 [M⁺+1].

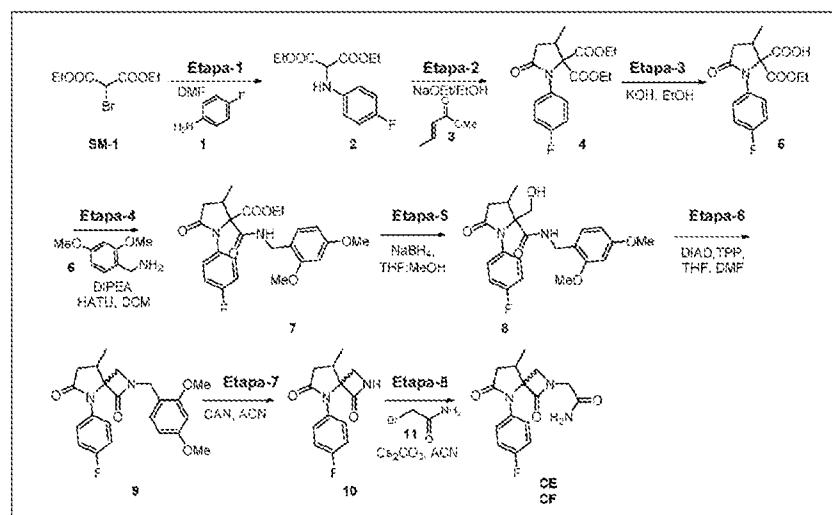
Síntesis de 2-bencil-5-(4-fluorofenil)-8-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (BX y BY):

A una solución agitada de trifenilfosfina (1,30 g, 4,96 mmol) en THF (20 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 g, 4,96 mmol) gota a gota a 0°C y se agitaron a la misma temperatura durante 20 min. Se añadió una solución del compuesto **8** (1,36 g, 3,81 mmol) en THF y DMF (15 ml/1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando acetona al 10-30%/hexano para proporcionar una mezcla isómera de los compuestos **BX** y **BY** (1 g) como un sólido blanquecino. La mezcla isómera se purificó mediante HPLC preparativa seguida de HPLC quiral para proporcionar **BX** (0,19 g) y **BY** (0,19 g) como un sólido blanquecino.

BX: ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,31 - 7,15 (m, 7H), 6,79 - 6,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,46 - 4,42 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,11 - 4,07 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,49 - 3,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,98 - 2,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,55 (m, 2H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,13 - 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 339,0 [M⁺+1]. HPLC: 98,99%. HPLC quiral: 100%. Columna: YMC Chiral Amylose-SA (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: n-hexano:CH₃COOH (99 y 0,1% de CH₃COOH); Fase móvil B: IPA (30%); A:B :: 70:30, Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 5,863.

BY: ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,31 - 7,15 (m, 7H), 6,79 - 6,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,46 - 4,42 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,11 - 4,07 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,49 - 3,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,98 - 2,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,54 (m, 2H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,13 - 1,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 339,0 [M⁺+1]. HPLC: 99,76%. HPLC quiral: 99,57%. Columna: YMC Chiral Amylose-SA (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: n-hexano:CH₃COOH (99 y 0,1% de CH₃COOH); Fase móvil B: IPA(30%); A:B :: 70:30, Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 9,895.

Síntesis de CE y CF:



Síntesis de ácido 2-(etoxicarbonil)-1-(4-fluorofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (5):

El procedimiento experimental para la síntesis compuesto 5 se ha recogido bajo la síntesis de BX y BY (como compuesto 5).

Síntesis de 2-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil)-1-(4-fluorofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (7):

A una solución agitada del compuesto **5** (15 g, 48,5 mmol) en DCM (150 ml), se añadieron (2,4-dimetoxifenil)metanamina, **6** (9,73 g, 58,2 mmol), HATU (27,6 g, 72,7 mmol) y DIPEA (21,1 ml, 121,2 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 30-50%/hexano para proporcionar el compuesto **7** (11,0 g, 49,5%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 459,0 [M⁺+1].

Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-1-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (8):

A una solución agitada de compuesto **7** (11,0 g, 24,0 mmol) en THF y MeOH (3:1, 120 ml) se añadió NaBH₄ (4,56 g, 120,0 mmol) a 0°C en porciones a lo largo de un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **8** (9,0 g, 90%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): *m/z* 417,0 [M⁺+1].

Síntesis de 2-(2,4-dimetoxibencil)-5-(4-fluorofenil)-8-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (9):

A una solución agitada de trifenilfosfina (8,18 g, 31,2 mmol) en THF (100 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (6,32 g, 31,2 mmol) gota a gota a 0°C y se agitaron a la misma temperatura durante 20 min. Se añadió una solución del compuesto **8** (10,0 g, 24,0 mmol) en THF y DMF (15 ml/1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **9** (9,1 g, 95%) como un aceite pardo. LCMS (ESI): *m/z* 398,43 [M⁺+1].

Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-8-metil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (10):

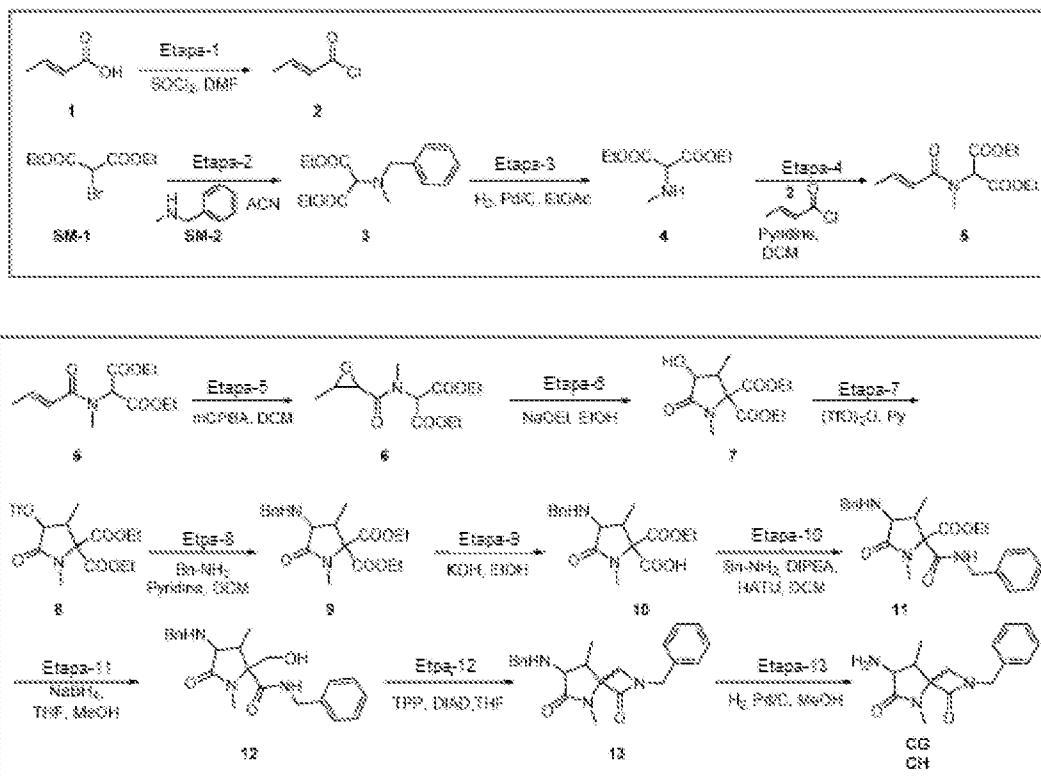
A una solución agitada del compuesto **9** (8,0 g, 20,0 mmol) en acetonitrilo y H₂O (7:3, 100 ml) se añadió nitrato célico-amónico (22,0 g, 40,0 mmol) en porciones a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **10** (4,0 g, 80%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 249,0 [M⁺+1].

Síntesis de 2-(5-(4-fluorofenil)-8-metil-1,6-dioxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)acetamida (CE y CF):

A una solución agitada del compuesto **10** (4,0 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (10,5 g, 32,2 mmol), 2-bromoacetamida (2,66 g, 19,3 mmol) a TA y se agitaron durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH al 2-5%/DCM para proporcionar una mezcla isómera de compuestos **CE** y **CF** (0,35 g) como un sólido blanquecino. La mezcla isómera se purificó mediante HPLC preparativa seguida de HPLC quiral para proporcionar **CE** (0,08 g) y **CF** (0,14 g) como un sólido blanquecino.

CE: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,32 - 7,22 (m, 5H), 7,05 (brs, 1H), 3,80 - 3,76 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,68 - 3,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,58 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,23 - 3,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,76 - 2,57 (m, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,23 - 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 306,0 [M⁺+1]. HPLC: 99,74%. HPLC quiral: 99,58%. Columna: YMC Chiral Amylose-SA (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: n-hexano:CH₃COOH (0,1% CH₃COOH); B: IPA(25%); A:B :: 75:25; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 7,109.

CF: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 - 7,22 (m, 5H), 7,04 (brs, 1H), 3,80 - 3,76 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,68 - 3,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,58 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,23 - 3,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,23 - 1,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 306,0 [M⁺+1]. HPLC: 99,82%. HPLC quiral: 99,49%. Columna: YMC Chiral Amylose-SA (250*4,6 mm, 5 μm). Fase móvil A: n-hexano:CH₃COOH (99 y 0,1% de CH₃COOH); Fase móvil B: IPA(25%); A:B :: 70:30; Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 9,958.

Síntesis de CG y CH:**Síntesis de cloruro de (*E*-but-2-enoilo) (2):**

5 Se añadió cloruro de tionilo (118 ml) a una solución agitada de ácido (*E*)-but-2-enoico, compuesto **1** (125,0 g, 1,45 mmol) y DMF (1-2 gotas) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. Después del consumo de la materia prima, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **2** (100 g, bruto) como un aceite incoloro.

10 Síntesis de 2-(bencil(metil)amino)malonato de dietilo (3):

A una solución agitada de 2-bromomalonato de dietilo **SM-1** (100 g, 420,0 mmol) en acetonitrilo (1 l) se añadió N-metil-1-fenilmetanamina **SM-2** (101,8 g, 840,0 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar **3** (200 g, bruto) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 280,15 [M⁺+1].

15 Síntesis de 2-(metilamino)malonato de dietilo (4):

20 A una solución agitada de compuesto **3** (125 g, 447,4 mmol) en EtOAc (1250 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 15 g) a TA y se agitaron bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y se lavó con EtOAc (600 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto **4** (84 g, bruto) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI): *m/z* 190 [M⁺+1].

25 Síntesis de (*E*)-2-(*N*-metilbut-2-enamido)malonato de dietilo (5):

30 A una solución agitada del compuesto **4** (87 g, 460 mmol) en DCM (500 ml) se añadieron cloruro de (*E*)-but-2-enoilo, **2** (57,7 g, 552 mmol), piridina (72,6 g, 920 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua (700 ml) y se extrajo con DCM (3 × 600 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (700 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-30%/hexano para proporcionar el compuesto **5** (61 g, 51,6%) como un líquido amarillo claro.

35 Síntesis de 2-(N,3-dimetiloxirano-2-carboxamido)malonato de dietilo (6):

A una solución agitada del compuesto **5** (61,0 g, 237 mmol) en DCM (700 ml) se añadió *m*CPBA (122,7 g, 711,2 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC),

la mezcla de reacción se desactivó con agua enfriada con hielo (700 ml) y se extrajo con DCM (3×600 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (700 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-30%/hexano para proporcionar el compuesto **6** (43,0 g, 66,3%) como un líquido incoloro. LCMS (ESI): m/z 273,95[M⁺+1].

Síntesis de 4-hidroxi-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilato de dietilo (7):
 A una solución agitada de compuesto **6** (43,0 g, 153,6 mmol) en EtOH (420 ml) se añadió NaOEt (20,9 g, 307,3 mmol) a TA y se agitaron durante 1 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (3×400 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de HCl 1 N (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **7** (40,0 g, bruto) como un líquido pardo claro.

Síntesis de 1,3-dimetil-5-oxo-4-((trifluorometilsulfonyl)oxi)pirrolidin-2,2-dicarboxilato de dietilo (8):
 A una solución agitada del compuesto **7** (40,0 g, 146,3 mmol) en DCM (400 ml) se añadieron anhídrido tríflico (82,5 g, 292,7 mmol), piridina (35 ml, 438,9 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua (400 ml) y se extrajo con DCM (3×400 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **8** (25,0 g, bruto) como un líquido pardo claro.

Síntesis de 4-(bencilamino)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilato de dietilo (9):
 A una solución agitada de compuesto **8** (25,0 g, 61,7 mmol) en DCM (250 ml) se añadieron piridina (74 ml, 92,5 mmol), bencilamina (9,90 g, 92,5 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua (300 ml) y se extrajo con DCM (3×300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-30%/hexano para proporcionar para proporcionar el compuesto **9** (12,0 g, 53,8%) como un líquido pardo.

Síntesis de ácido 4-(bencilamino)-2-(etoxicarbonil)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (10):
 A una solución agitada del compuesto **9** (3,0 g, 8,28 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió KOH (0,46 g, 8,28 mmol) en H_2O (10 ml) gota a gota a TA y se agitaron durante 4 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con éter dietílico (30 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (pH~2) y se extrajo con EtOAc (5×40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-30%/hexano para proporcionar para proporcionar el compuesto **10** (2,5 g, 92%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): m/z 335 [M⁺+1].

Síntesis de 4-(bencilamino)-2-(bencilcarbamoil)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (11):
 A una solución agitada del compuesto **10** (2,5 g, 7,48 mmol) en DCM (60 ml) se añadieron bencilamina (0,96 g, 8,96 mol), HATU (4,26 g, 11,2 mmol) y DIPEA (3,26 ml, 18,7 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima, la mezcla de reacción se desactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3×20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 30-50%/hexano para proporcionar el compuesto **11** (2,0 g, 64%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): m/z 424 [M⁺+1].

Síntesis de N-bencil-4-(bencilamino)-2-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (12):
 A una solución agitada del compuesto **11** (2,0 g, 4,72 mmol) en THF y MeOH (3:1, 16 ml) se añadió NaBH₄ (0,89 g, 23,6 mmol) a 0°C en porciones a lo largo de un período de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3×40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **12** (1,70 g, bruto) como un sólido amarillo claro.

Síntesis de 2-bencil-7-(bencilamino)-5,8-dimetil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (13):
 A una solución agitada de trifenilfosfina (1,51 g, 5,79 mmol) en THF (60 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,17 g, 5,79 mmol) gota a gota a 0°C y se agitaron a la misma temperatura durante 20 min. Se añadió una solución del compuesto **12** (1,70 g, 4,45 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3×30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión

reducida para proporcionar el compuesto **13** (2,0 g, bruto) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): *m/z* 363,43 [M⁺+1].

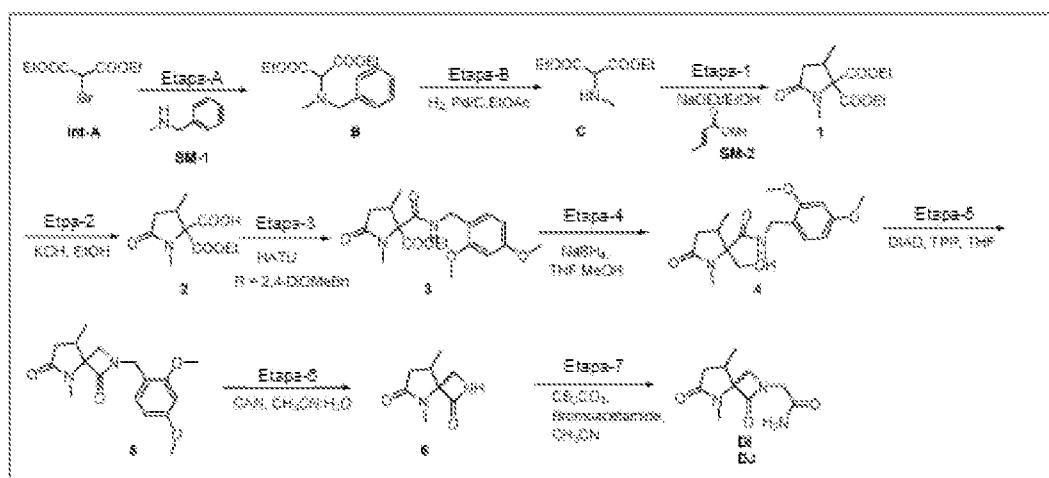
Síntesis de 7-amino-2-bencil-5,8-dimetil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (CG y CH):

A una solución agitada del compuesto **13** (2,0 g, 5,50 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd al 10%/C (30% en húmedo, 2,0 g) a TA y se agitaron bajo atmósfera de H₂ (globo) durante 12 h. Después del consumo de la materia prima, la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH al 2-5%/DCM para proporcionar una mezcla isómera de los compuestos **CG** y **CH** (0,38 g) como un sólido blanquecino. La mezcla isómera se purificó mediante HPLC preparativa seguida de HPLC quiral para proporcionar **CG** (0,12 g) y **CH** (0,12 g) como un sólido blanquecino.

CG: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 - 7,28 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,47 - 2,44 (m, 1H), 1,74 (brs, 2H), 0,89 - 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 274,0 [M⁺+1]. HPLC: 97,21%. HPLC quiral: 99,49%. Columna: Phenomenex Cellulose-4 (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: n-hexano:TFA (99 y 0,1% de TFA); Fase móvil B: IPA(60%); A:B :: 40:60, Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 10,351.

CH: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 - 7,25 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,47 - 2,44 (m, 1H), 1,75 (brs, 2H), 0,895 - 0,876 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 274,0 [M⁺+1]. HPLC: 97,48%. HPLC quiral: 97,49%. Columna: Phenomenex Cellulose-4 (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: n-hexano:TFA (99 y 0,1% de TFA); Fase móvil B: IPA(60%); A:B :: 40:60, Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 16,639.

Síntesis de DI y DJ:



Síntesis de 2-(bencil(metil)amino)malonato de dietilo (B):

A una solución agitada de 2-bromomalonato de dietilo Int-A (100 g, 420,0 mmol) en acetonitrilo (1000 ml) se añadió N-metil-1-fenilmetanamina SM-1 (101,8 g, 840,0 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar B (200 g, bruto) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 280,15 [M⁺+1].

Síntesis de 2-(metilamino)malonato de dietilo (Int-C):

A una solución agitada del compuesto B (125 g, 447,4 mmol) en EtOAc (1250 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 15 g) a TA y se agitaron bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se filtró a través de un bloque de Celite y se lavó con EtOAc (600 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto C (84 g, bruto) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI): *m/z* 190 [M⁺+1].

Síntesis de 1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilato de dietilo (1):

A una solución agitada del compuesto C (50,0 g, 264,4 mmol) y (E)-but-2-enoato de metilo (29,1 ml, 291,0 mmol) en EtOH (300 ml) se añadió NaOEt (60 ml, solución al 21% en EtOH) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de

reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3×400 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 15-30%/hexano para proporcionar 1 (40,0 g, 58%) como un aceite pardo. LCMS (ESI): m/z 258,25 [$M^{+}+1$].

5

Síntesis de ácido 2-(etoxicarbonil)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (2):

A una solución agitada de 1 (40,0 g, 155,6 mmol) en EtOH (200 ml) se añadió KOH (8,70 g, 155,6 mmol) en H_2O (50 ml) gota a gota a TA y se agitaron durante 4 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con éter dietílico (400 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (pH~2) y se extrajo con EtOAc (4×300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2 (30,0 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z 230,2 [$M^{+}+1$].

10

Síntesis de 2-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (3):

A una solución agitada del compuesto 2 (30 g, 131,0 mmol) en DCM (500 ml) se añadieron (2,4-dimetoxifenil)metanamina, (26 g, 157,2 mmol), HATU (74,6 g, 196,5 mmol) y DIPEA (39,2 ml, 229,2 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3×300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 30-50%/hexano para proporcionar el compuesto 3 (30,0 g, 60%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z 379,2 [$M^{+}+1$].

20

Síntesis de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (4)

A una solución agitada del compuesto 3 (30,0 g, 79,2 mmol) en THF/MeOH (3:1, 120 ml) se añadió NaBH_4 (15,0 g, 396,8 mmol) a 0°C en porciones a lo largo de un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3×300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 4 (24,0 g, bruto) como un aceite pegajoso incoloro. LCMS (ESI): m/z 337,2 [$M^{+}+1$].

25

Síntesis de 2-(2,4-dimetoxibencil)-5,8-dimetil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (5):

30

A una solución agitada de trifenilfosfina (24,3 g, 92,85 mmol) en THF (150 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (14,4 g, 71,4 mmol) gota a gota a 0°C y se agitaron a la misma temperatura durante 20 min. A continuación, se añadió la solución del compuesto 4 (24,0 g, 71,4 mmol) en THF (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3×250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 30-70%/hexano para proporcionar el compuesto 5 (17,0 g, 74%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z 319,1 [$M^{+}+1$].

35

Síntesis de 5,8-dimetil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (6):

A una solución agitada del compuesto 5 (17,0 g, 53,4 mmol) en acetonitrilo/ H_2O (4:1, 250 ml) se añadió solución de nitrato célico-amónico (58,6 g, 106,9 mmol) en H_2O (50 ml) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa para proporcionar el compuesto 6 (3,0 g, 33%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z 169,0 [$M^{+}+1$].

40

Síntesis de 2-(5,8-dimetil-1,6-dioxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)acetamida (DI y DJ):

45

A una solución agitada del compuesto 6 (1,2 g, 7,10 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (4,64 g, 14,2 mmol), 2-bromoacetamida (1,17 g, 8,52 mmol) a TA y se agitaron durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH al 2-5%/DCM para proporcionar una mezcla de los compuestos DI y DJ (0,85 g) como un sólido blanquecino. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa seguida de HPLC quiral para proporcionar DI (0,12 g) y DJ (0,078 g) como un sólido blanquecino.

50

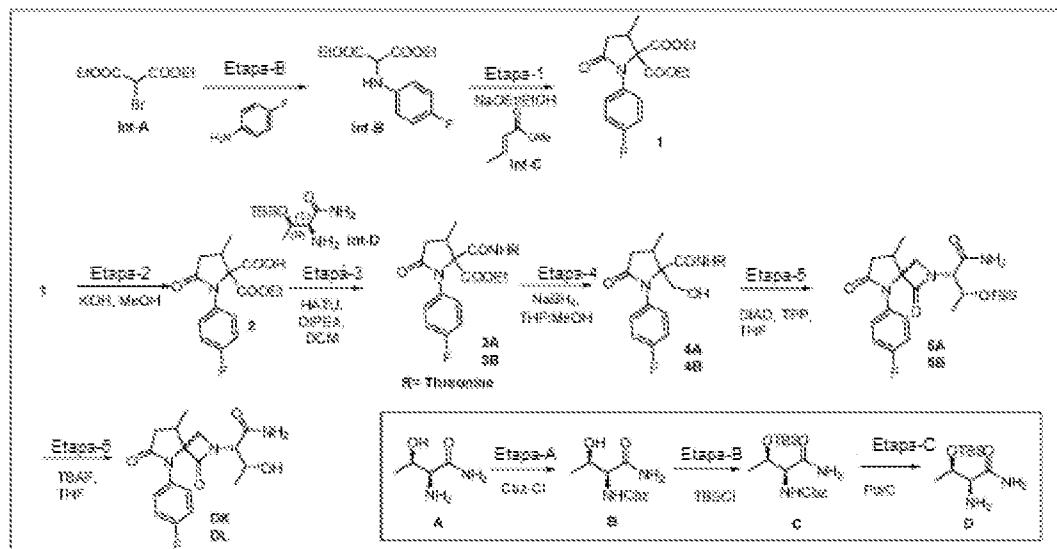
DI: ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,48 (brs, 1H), 7,13 (brs, 1H), 3,85 - 3,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,68 - 3,67 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3,41 - 3,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,12 - 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 226,0 [$M^{+}+1$]. HPLC: 99,17%. HPLC quiral: 99,49%. Columna: YMC Chiral

55

Amylose-SA (250*4,6 mm, 5 μ m); Fase móvil A: MTBE:TFA (80 y 0,1% de CH₃COOH); Fase móvil B: IPA(20%); Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 15,43.

DJ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,48 (brs, 1H), 7,13 (brs, 1H), 3,85 - 3,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,68 - 3,67 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,41 - 3,40 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,12 - 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 226,0 [M⁺+1]. HPLC: 98,2%. HPLC quiral: 98,77%. Columna: YMC Chiral Amylose-SA (250*4,6 mm, 5 μ m); Fase móvil A: MTBE:TFA (0,1% CH₃COOH); Fase móvil B: IPA(20%); Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 19,20.

10 Síntesis de DK y DL:



15 **Síntesis de 2-((4-fluorofenil)amino)malonato de dietilo (Int-B):**

A una solución agitada de 2-bromomalonato de dietilo, Int-1 (100,0 g, 420,0 mmol) en DMF (500 ml) se añadió 4-fluoroanilina (46,7 g, 420,0 mmol) a 0°C y se agitaron a 100°C durante 12 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua enfriada con hielo, el sólido obtenido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto 1 (95,0 g, 84%) como un sólido pardo claro. LCMS (ESI): *m/z* 270,10 [M⁺+1].

20 **Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilato de dietilo (1):**

A una solución agitada del compuesto Int-B (25,0 g, 92,9 mmol) y (*E*)-but-2-enoato de metilo C (10,8 ml, 102,1 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió NaOEt (25 ml, solución al 21% en EtOH) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 15-30%/hexano para proporcionar 2 (12,0 g, 38%) como un aceite pardo. LCMS (ESI): *m/z* 338,0 [M⁺+1].

30 **Síntesis de ácido 2-(etoxicarbonil)-1-(4-fluorofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (2):**

A una solución agitada de 1 (11,0 g, 32,6 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió KOH (2,73 g, 48,9 mmol) en H₂O (10 ml) gota a gota a TA y se agitaron durante 12 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (200 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (pH~2) y se extrajo con EtOAc (5 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2 (8,0 g, 80%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 310,0 [M⁺+1].

40 **Síntesis de 2-((2S,3R)-1-amino-3-((terc-butildimethylsilyl)oxi)-1-oxobutan-2-il)carbamoil-1-(4-fluorofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (3A/3B):**

A una solución agitada del compuesto 2 (4 g, 12,94 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron Int-D (3,3 g, 14,23 mmol), HATU (7,37 g, 19,41 mmol) y DIPEA (5,6 ml, 32,35 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se

concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 30-80%/hexano para proporcionar el compuesto 3A (3,0 g, 44%) y 3B (2,8 g, 41%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 524,20 [M⁺+1].

5 **Síntesis de N-((2S,3R)-1-amino-3-((terc-butildimethylsilyl)oxy)-1-oxobutan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (4A):**

10 A una solución agitada del compuesto 3A (3,0 g, 5,73 mmol) en THF/MeOH (3:1, 20 ml) se añadió NaBH₄ (1,08 g, 28,65 mmol) a 0°C en porciones a lo largo de un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 4A (2,64 g, 96%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 482,3 [M⁺+1].

15 **Síntesis de N-((2S,3R)-1-amino-3-((terc-butildimethylsilyl)oxy)-1-oxobutan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (4B):**

20 A una solución agitada del compuesto 3B (2,8 g, 5,35 mmol) en THF/MeOH (3:1, 20 ml) se añadió NaBH₄ (2 g, 53,53 mmol) a 0°C en porciones a lo largo de un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 4B (2,38 g, 92%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 482,3 [M⁺+1].

25 **Síntesis de (2S,3R)-3-((terc-butildimethylsilyl)oxi)-2-(5-(4-fluorofenil)-8-metil-1,6-dioxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)butanamida (5A):**

30 A una solución agitada de trifenilfosfina (2,1 g, 8,26 mmol) en THF (10 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,67 g, 8,26 mmol) gota a gota a 0°C y se agitaron a la misma temperatura durante 20 min. A continuación, se añadió la solución del compuesto 4A (2,64 g, 5,50 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetona al 0-30% en DCM como eluyente para proporcionar 5A (1,9 g, 76%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 464,05 [M⁺+1].

35 **Síntesis de (2S,3R)-3-((terc-butildimethylsilyl)oxi)-2-(5-(4-fluorofenil)-8-metil-1,6-dioxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)butanamida (5B):**

40 A una solución agitada de trifenilfosfina (1,94 g, 7,42 mmol) en THF (10 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 g, 7,42 mmol) gota a gota a 0°C y se agitaron a la misma temperatura durante 20 min. A continuación, se añadió la solución del compuesto 4B (2,38 g, 4,94 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetonal al 0-30% en DCM como eluyente para proporcionar 5B (1,6 g, 69%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* 464,10 [M⁺+1].

50 **Síntesis de (2S,3R)-2-(5-(4-fluorofenil)-8-metil-1,6-dioxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-3-hidroxibutanamida (DK):**

55 A una solución agitada del compuesto 5A (1,9 g, 4,1 mmol) en THF (20 ml) se añadió TBAF (1 M en THF (1,6 g, 6,15 mmol) en porciones a TA y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (15 ml) y se extrajo con DCM (3 × 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto DK (0,2 g, 14%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): *m/z* 350,15 [M⁺+1].

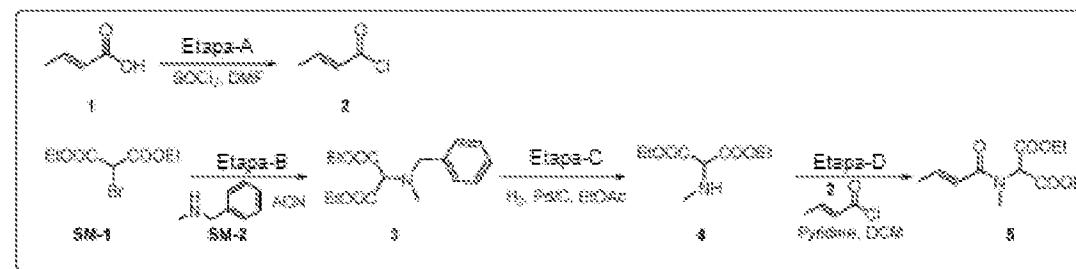
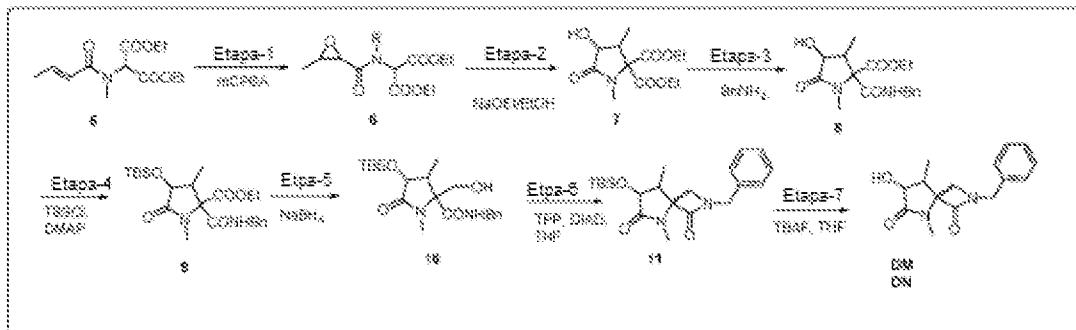
60 **Síntesis de: (2S,3R)-2-(5-(4-fluorofenil)-8-metil-1,6-dioxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)-3-hidroxibutanamida (DL):**

65 A una solución agitada del compuesto 5B (1,6 g, 3,45 mmol) en THF (20 ml) se añadió TBAF (1 M en THF, (1,6 g, 6,15 mmol) en porciones a TA y la mezcla de reacción se calentó a 60°C a TA durante 1 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (15 ml) y se extrajo con DCM (3 × 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto DL (0,15 g, 14%) como un sólido blanco.

DK: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,39 (brs, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 7,03 (brs, 1H), 4,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,91-3,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,76 - 3,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,34-3,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,71 - 2,68 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,22-1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,04-1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 349,15 [M $^{+}$ +1]. HPLC: 95,77%. HPLC quiral: 100%. Columna: YMC ChiralArt Cellulose-Sc (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: hexano:DEA:TFA (0,1% de DEA y 0,1% de TFA); Fase móvil B: IPA(40%); Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 7,615.

DL: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,38 (brs, 1H), 7,30-7,23 (m, 4H), 7,08 (brs, 1H), 4,77-4,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 3H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,71 - 2,68 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,22-1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,04-1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 350,10 [M $^{+}$ +1]. HPLC: 96,62%. HPLC quiral: 100%. Columna: YMC ChiralArt Cellulose-Sc (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: hexano:DEA:TFA (0,1% de DEA y 0,1% de TFA); Fase móvil B: IPA(40%); Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 7,644.

Síntesis de DM y DN:



Síntesis de cloruro de (E)-but-2-enoilo (2):

Se añadió cloruro de tionilo (118 ml) a una solución agitada de ácido (E)-but-2-enoico, compuesto 1 (125,0 g, 1,45 mmol) y DMF (1-2 gotas) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. Después del consumo de la materia prima, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 2 (100 g, bruto) como un aceite incoloro.

Síntesis de 2-(bencil(metil)amino)malonato de dietilo (3):

A una solución agitada de 2-bromomalonato de dietilo SM-1 (100 g, 420,0 mmol) en acetonitrilo (1 l) se añadió N-metil-1-fenilmelanamina SM-2 (101,8 g, 840,0 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3 (200 g, bruto) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z 280,15 [M $^{+}$ +1].

Síntesis de 2-(metilamino)malonato de dietilo (4):

A una solución agitada del compuesto 3 (125,0 g, 447,4 mmol) en EtOAc (1250 ml) se añadió Pd al 10%/C (50% en húmedo, 15 g) a TA y se agitaron bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite y se lavó con EtOAc (600 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 4 (84 g, bruto) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI): m/z 190 [M $^{+}$ +1].

Síntesis de (*E*)-2-(*N*-metilbut-2-enamido)malonato de dietilo (5):

A una solución agitada del compuesto 4 (87 g, 460 mmol) en DCM (500 ml) se añadieron cloruro de (*E*)-but-2-enoilo, 2 (57,7 g, 552 mmol), piridina (72,6 g, 920 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua (700 ml) y se extrajo con DCM (3 × 600 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (700 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-30%/hexano para proporcionar el compuesto 5 (61 g, 51,6%) como un líquido amarillo claro.

Síntesis de 2-(*N*,3-dimetiloxirano-2-carboxamido)malonato de dietilo (6):

- 10 A una solución agitada del compuesto 5 (61,0 g, 237 mmol) en DCM (700 ml) se añadió mCPBA (122,7 g, 711,2 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua enfriada con hielo (700 ml) y se extrajo con DCM (3 × 600 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (700 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-30%/hexano para proporcionar el compuesto 6 (43,0 g, 66,3%) como un líquido incoloro. LCMS (ESI): *m/z* 273,95[M⁺+1].

Síntesis de 4-hidroxi-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilato de dietilo (7):

- 20 A una solución agitada del compuesto 6 (43,0 g, 153,6 mmol) en EtOH (420 ml) se añadió NaOEt (20,9 g, 307,3 mmol) a TA y se agitaron durante 1 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (3 × 400 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de HCl 1 N (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 7 (40,0 g, bruto) como un líquido pardo claro.

Síntesis de 2-(bencilcarbamoil)-4-hidroxi-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (8):

- 30 A una solución agitada del compuesto 7 (25,0 g, 91,5 mmol) en DCM (250 ml) se añadieron piridina (22 ml, 274,5 mmol), bencilamina (12,7 g, 118,6 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua (300 ml) y se extrajo con DCM (3 × 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-30%/hexano para proporcionar para proporcionar compuesto 8 (12,0 g, 40%) como un líquido pardo.

Síntesis de 2-(bencilcarbamoil)-4-((terc-butildimethylsilyl)oxi)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (9):

- 35 A una solución agitada del compuesto 8 (12,0 g, 35,9 mmol) en DCM (250 ml) se añadieron TBDMS-Cl (5,95 g, 39,5 mmol), imidazol (3,66 g, 53,8 mmol) en porciones a 0°C y se agitaron a TA durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-40%/hexano para proporcionar para proporcionar el compuesto 9 (15 g, 93%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): *m/z* 449,25 [M⁺+1].

Síntesis de *N*-bencil-4-((terc-butildimethylsilyl)oxi)-2-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (10):

- 45 A una solución agitada del compuesto 9 (15,0 g, 33,4 mmol) en THF/MeOH (3:1, 160 ml) se añadió NaBH₄ (6,3 g, 167,4 mmol) a 0°C en porciones a lo largo de un período de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 10 (10,0 g, bruto) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI): *m/z* 407,25 [M⁺+1].

Síntesis de 2-bencil-7-((terc-butildimethylsilyl)oxi)-5,8-dimetil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (11):

- 55 A una solución agitada de trifenilfosfina (8,3 g, 32,0 mmol) en THF (100 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (6,4 g, 32,0 mmol) gota a gota a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 20 min. A continuación, se añadió la solución del compuesto 10 (10,0 g, 24,6 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Despues del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-70%/hexano para proporcionar el compuesto 11 (8,0 g, 84%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): *m/z* 389,15 [M⁺+1].

Síntesis de 2-bencil-7-hidroxi-5,8-dimetil-2,5-diazaespiro[3,4]octano-1,6-diona (DM y DN):

A una solución agitada del compuesto 11 (8,0 g, 20,61 mmol) en THF (150 ml) se añadió TBAF (1 M, solución en THF, 30 ml, 30,9 mmol) a TA y se agitaron a 50°C durante 4 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión

5 reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-40%/hexano para proporcionar una mezcla de los compuestos DM y DN (3,0 g) como un sólido blanquecino. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa seguida de HPLC quiral para proporcionar DM (0,14 g) y DN (0,14 g) como un sólido blanquecino.

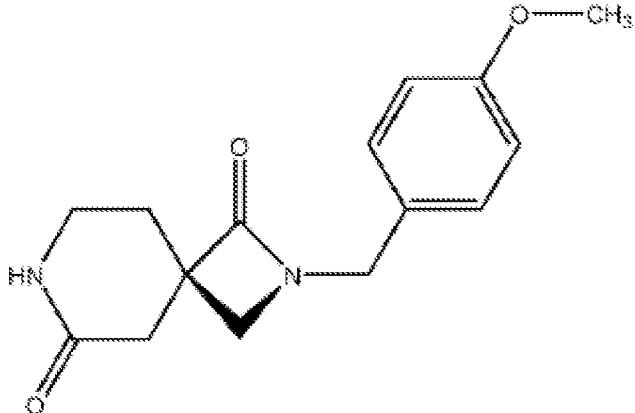
10 **DM:** ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,42 - 7,23 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,48 - 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,38 - 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 275,0 [M⁺+1]. HPLC: 98,92%. HPLC quiral: 100%. Columna: ChiralPak IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: IPA(40%):0,1 % NH₃; Caudal: 3,0 ml/min; Tiempo de retención: 4,48.

15 **DN:** ¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,42 - 7,23 (m, 5H), 4,48 (s 2H), 4,26 - 4,25 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,47 - 3,46 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,38 - 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 275,05 [M⁺+1]. HPLC: 99,56%. HPLC quiral: 100%. Columna: ChiralPak IC (250*4,6 mm, 5 μm); Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: IPA(40%):0,1 % NH₃; Caudal: 3,0 ml/min; Tiempo de retención: 4,48.

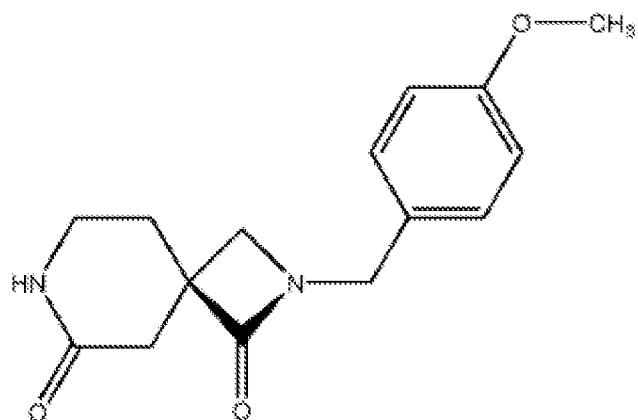
20 **Determinación de la estructura cristalina de AA-2 por rayos X**

El compuesto AA-2 (40 mg) se disolvió en metanol (2 ml) a 40°C, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 72 h para formar cristales. Los cristales se aislaron y se examinaron con un microscopio. También se realizó un análisis por difracción de rayos X de monocrystal. Los resultados del análisis de difracción de rayos X del cristal se muestran en la Figura 1. La Figura 1 muestra datos detallados para la estructura cristalina y muestra que los cristales son ortorrómbicos y tienen un grupo espacial P2i2i2i. El análisis de los datos de difracción del monocrystal muestra que la configuración absoluta del carbono en el espirocetro es (S), según se determina mediante la técnica PLATON (A. L. Spek, J. Appl. Cryst., 36, 7-13 (2003)). Basándose en estos resultados, la estereoquímica absoluta del compuesto AA-2 se muestra en la estructura posterior:

30



Por consiguiente, el compuesto AA-1 tendría la configuración (R) en el espirocetro como sigue:



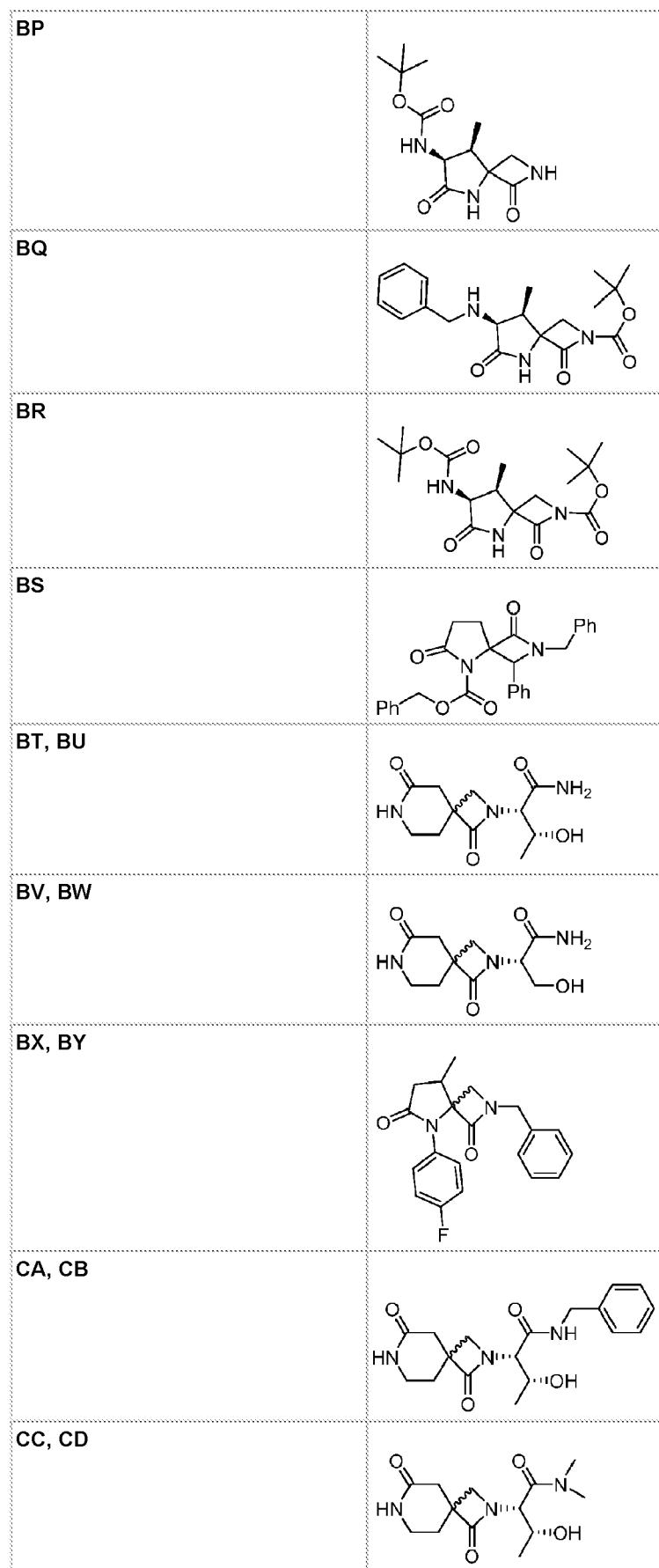
5 Siguiendo los procedimientos anteriores, se prepararon o se preparan los siguientes compuestos y estereoisómeros de los mismos. El experto en la técnica apreciará que para las estructuras mostradas, se incluyen estereoisómeros adicionales tales como diastereoisómeros y/o enantiómeros en la presente divulgación.

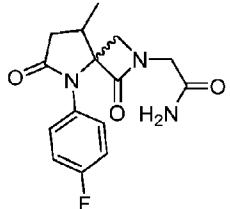
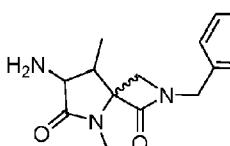
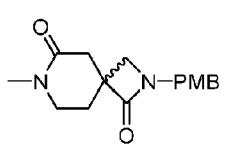
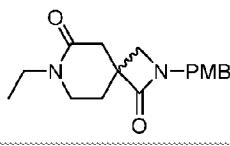
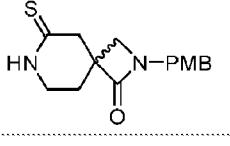
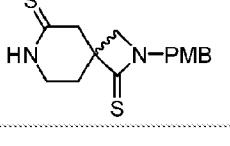
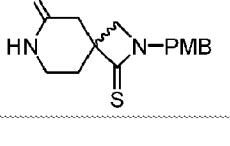
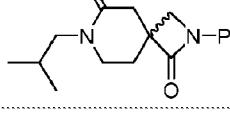
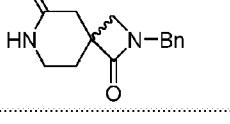
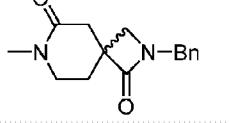
Tabla 1

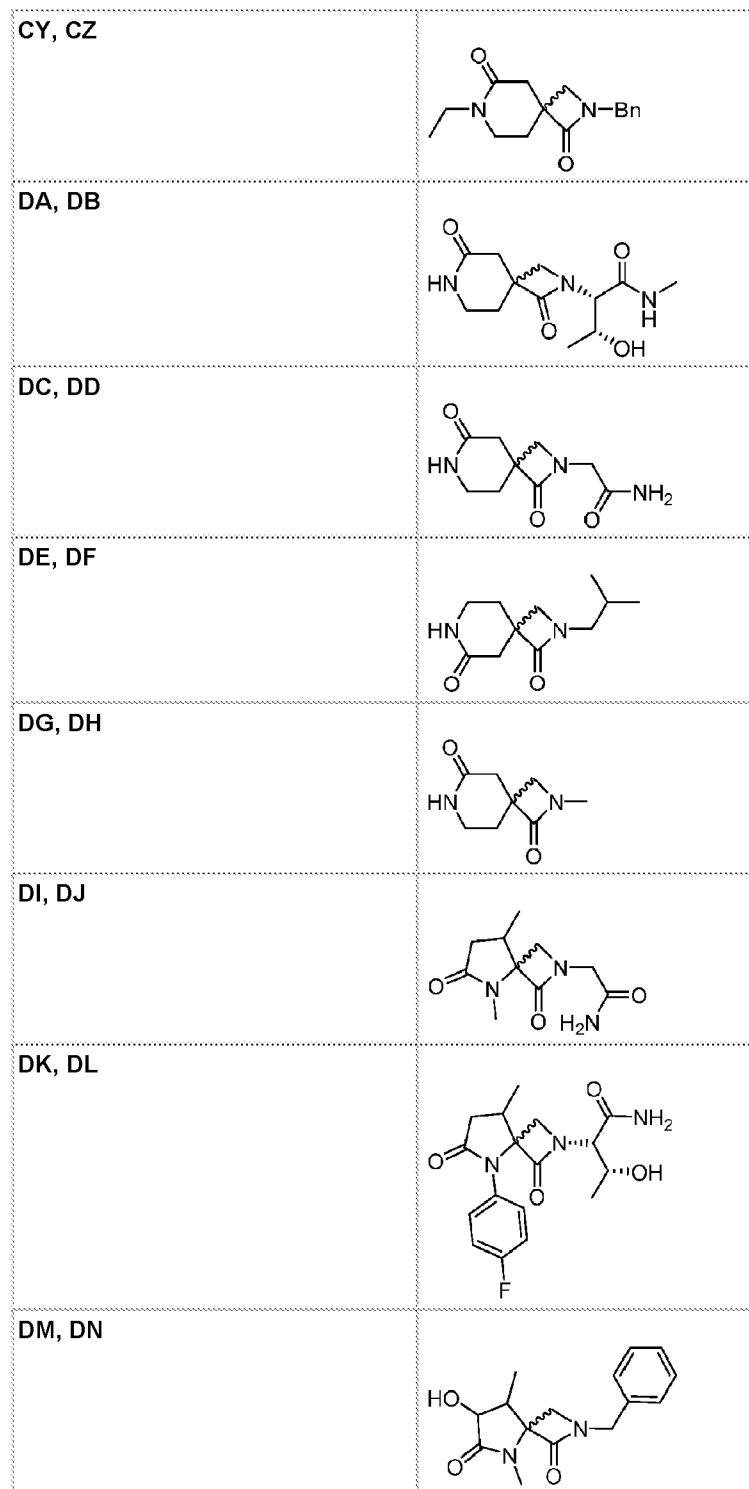
Compuesto	Estructura
AB	
AC	
AD (proporcionado como referencia)	
AE (proporcionado como referencia)	
AF (proporcionado como referencia)	
AG (proporcionado como referencia)	
AH	
AI	
AJ (proporcionado como referencia)	
AK	

AL (proporcionado como referencia)	
AM	
AN	
AO, AP	
AQ, AR	
AS, AT	
AU	
AV, AW	
AX, AY	

AZ, BA	
BB, BC	
BD, BE	
BF, BG	
BH, BI	
BJ, BK	
BL, BM	
BN	
BO	



CE, CF	
CG, CH	
CI, CJ	
CK, CL	
CM, CN	
CO, CP	
CQ, CR	
CS, CT	
CU, CV	
CW, cx	



B. PRUEBA DE APRENDIZAJE EMOCIONAL POSITIVO (PEL)

Este ejemplo muestra la prueba de aprendizaje emocional positivo (PEL). Los experimentos se efectuaron como se describe en Burgdorf y cols., "The effect of selective breeding for differential rates of 50-kHz ultrasonic vocalizations on emotional behavior in rats", Devel. Psychobiol., 51:34-46 (2009). La vocalización ultrasónica de 50 kHz en ratas (USV hedónica) es un modelo validado para el estudio de un estado afectivo positivo y se provoca mejor mediante juegos activos y bruscos. Se ha mostrado previamente que las vocalizaciones ultrasónicas de 50 kHz están correlacionadas positivamente con conducta social de recompensa y apetencia en ratas y para reflejar un estado afectivo positivo.

En ensayo de PEL mide la adquisición de vocalizaciones ultrasónicas de 50 kHz positivas (USV) (hedónicas) para un estímulo social, una estimulación heteroespecífica con juegos activos y bruscos. La estimulación heteroespecífica con juegos activos y bruscos fue administrada por la mano derecha del experimentador. Una hora después de la administración del compuesto de prueba o control negativo con vehículo (carboximetilcelulosa sódica al 0,5% en vehículo estéril al 0,9%), los animales recibieron 3 min de juegos activos y bruscos heteroespecíficos que consistían en alternar bloques de 15 s de juegos heteroespecíficos y 15 s de ausencia de estimulación. Se registraron las vocalizaciones ultrasónicas (USV) de alta frecuencia y se analizaron mediante un sonograma con Avasoft SASLab Pro (Alemania) según se describió previamente por Burgdorf y cols., "Positive emotional learning is regulated in the medial prefrontal cortex by GluN2B-containing NMDA receptors", *Neuroscience*, 192:515-523 (2011). Las USV de 50-kHz con frecuencia modulada que se producían durante cada uno de los períodos de ausencia de estimulación se cuantificaron para medir el PEL. Los animales no estaban habituados a la estimulación con juegos antes de la prueba. El aprendizaje emocional positivo se midió durante los ensayos de estímulos acondicionados (CS) que preceden al ensayo de estímulo de cosquillas no acondicionado (UCS). Los animales recibieron ensayos de 15 segundos que consistían en 6 experimentos de CS y 6 de UCS cada uno (3 min totales). Para el Compuesto AA-2, en el que la dosis estaba en el intervalo de 0,001 - 1 mg/kg y se aportaba oralmente, el efecto máximo estaba en el intervalo de 10,1-20, lo que indica el número medio de USV de 50 kHz por 15 segundos. El experimento tenía un grupo de control con vehículo, en el que un efecto máximo típico era inferior a 6,0 UVS de 50 kHz por 15 segundos.

C. ENSAYOS DE AGONISTAS DE NMDAR

Se efectuaron ensayos como los descritos por Moskal y cols., "GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator", *Neuropharmacology*, 49, 1077-87, 2005. Estos estudios se diseñaron para determinar si los compuestos de prueba actúan para facilitar la activación de NMDAR en membranas de células HEK que expresan NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C o NMDAR2D según se mide por incrementos en la unión a [³H]MK-801.

En el ensayo, se preincubaron 300 µg de proteína de extracto de membranas de células HEK que expresan NMDAR durante 15 minutos a 25°C en presencia de concentraciones de saturación de glutamato (50 µM) y concentraciones variables de compuesto de prueba (1×10^{-15} M - 1×10^{-7} M), o glicina 1 mM. Después de la adición de 0,3 µCi de [³H]MK-801 (22,5 Ci/mmol), las reacciones se incubaron de nuevo durante 15 minutos a 25°C (condiciones sin equilibrio). Se separaron [³H]MK-801 unido y libre a través de filtración rápida usando un aparato de Brandel.

Al analizar los datos, se midieron las DPM (desintegraciones por minuto) de [³H]MK-801 que permanecía sobre el filtro para cada concentración de compuesto de prueba o para glicina 1 mM. Se promediaron los valores de DPM para cada concentración de un ligando (N=2). El valor de referencia se determinó a partir de la mejor curva de ajuste de los valores de DPM modelada usando el programa GraphPad y a continuación el algoritmo log(agonista) frente a respuesta (tres parámetros) se sustrajo de todos los puntos del conjunto de datos. A continuación, se calculó el % de unión máxima a [³H]MK-801 con relación al de glicina 1 mM: todos los valores de DPM sustraídos de la referencia se dividieron por el valor promedio para glicina 1 mM. A continuación, se obtuvieron la EC₅₀ y el % de actividad máxima a partir de la mejor curva de ajuste de los datos de % de unión máxima a [³H]MK-801 modelada usando el programa GraphPad y el algoritmo log(agonista) frente a respuesta (tres parámetros).

Las tablas posteriores resumen los resultados para los agonistas de NMDAR silvestres NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C y NMDAR2D y si el compuesto no es un agonista (-), es un agonista (+) o es un agonista fuerte (++) , donde la columna A se basa en el % de unión máxima a [³H]MK-801 con relación a la glicina 1 mM (- = 0; < 100% = +; y > 100% = ++); y la columna B se basa en los valores de log EC₅₀ (0 = -; $\geq 1 \times 10^{-9}$ M (p. ej., -8) = +; y $< 1 \times 10^{-9}$ M (p. ej., -10) = ++).

Compuesto	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
AA-2	-	-	+	++
AA-1	-	-	+	++
AA-rac	-	-	+	++
CC	-	-	+	++
CD	+	++	+	++
BX	-	-	+	++
BY	-	-	-	-
CE	-	-	-	-
CF	-	-	+	++
CG	-	-	+	++

ES 2 974 090 T3

Compuesto	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
CH	-	-	-	-
CM	-	-	-	-
CN	+	++	+	++
CO	+	++	-	-
CP	+	++	+	++
CU	-	-	+	++
CV	+	++	+	++
DG	+	++	-	-
DH	+	++	++	++
CW	+	++	++	++
CX	+	++	+	++
CY	+	++	-	-
CZ	+	+	-	-
CS	+	++	++	++
CT	+	++	-	-
DA	-	-	-	-
DB	-	-	++	++
DE	+	++	+	++
DF	+	++	+	++
DC	+	++	+	++

Compuesto	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
DD	-	-	+	++
DI	+	++	+	++
DJ	-	-	+	++
DK	++	+	-	-
DL	+	++	-	-
DM	+	+	-	-
DN	+	++	-	-
CA	-	-	-	-
CB	-	-	+	++
CI	+	++	+	++
CJ	+	++	++	++
CK	-	-	-	-
CL	+	++	+	++

Compuesto	NMDAR2C		NMDAR2D	
	A	B	A	B
AA-2	-	-	+	++
AA-1	-	-	+	+
AA-rac	-	-	+	++

D. FARMACOCINÉTICA

Ratas Sprague Dawley fueron dosificadas intravenosamente usando una formulación de solución salina normal que contenía 2 mg/kg de los compuestos identificados en la tabla posterior. La tabla posterior resume los resultados de la farmacocinética IV.

Compuesto	C ₀ (ng/ml)	AUC _{final} (h*ng/ ml)	T _{1/2} (h)	Cl (ml/min/kg)	V _{ss} (l/kg)
AA-2	1986,7	3370	1,25	9,82	0,54
AA-1	2335,11	3433,21	1,12	9,69	0,76
AA-rac	5791	6297	3,31	5,28	0,56
CC	7934,77	2125,34	2,11	15,65	0,5
CB	4320,17	1316,92	1,77	25,31	1,2
CI	2123,03	1043,32	0,42	32	0,91
CL	2686,53	772,31	0,21	41,73	0,7

En otro experimento, ratas Sprague Dawley fueron dosificadas por vía oral usando una formulación de solución salina normal que contenía 10 mg/kg de los compuestos identificados en la tabla posterior. Se analizaron muestras de plasma, cerebro y CSF en diversos momentos a lo largo de un período de 24 horas. La tabla posterior resume los resultados de la farmacocinética oral.

Compuesto	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{final} (h*ng/ ml)	C _{máx} del CSF (ng/ml)	C _{máx} del cerebro (ng/ml)	%F
AA-2	0,25	11342,1	17262,4	1476,3	1107,2	100
AA-1	0,33	8922,48	15492,47	N/A	N/A	90
AA-rac	0,67	5809	17793	1466,9	951	57
CC	0,42	190,93	701,13	0	0	7
CB	0,5	143,28	297,31	31,02	7,38	5
CI	0,25	5051,91	5059,74	1113,94	996,66	97
CL	0,25	1799,14	1429,34	866,42	707,6	37

E. RECONOCIMIENTO DE NUEVOS OBJETOS (NOR)

Se efectuaron experimentos como los descritos previamente (Hirst y cols., 2006). Las ratas se habituaron a la caja de prueba de NOR dos veces al día durante dos días consecutivos antes de la prueba. Cada sesión de habituación estaba comprendida por una exposición de 3 min a la caja de prueba (46 × 30 × 45 cm) vacía, seguido de 1 min en el anexo lateral (13 × 30 × 45 cm) y 3 min más en la caja de prueba, con lo que se imitaba el protocolo de prueba. Se administró una dosis de vehículo antes de una de las sesiones de habituación cada día de habituación. La prueba de NOR comprendía dos sesiones de prueba, T1 y T2, cada una de las cuales duraba 3 min. El primer día de prueba, T1, las ratas se habituaron a la caja de prueba vacía durante 3 min y a continuación se situaron en el anexo lateral durante aproximadamente 1 min mientras dos objetos idénticos se situaban en la pista de prueba separados por igual entre sí y de las paredes laterales. La rata se devolvía a la pista de prueba y se dejaba que explorara libremente los objetos durante 3 min más. Al final de la sesión de prueba, la rata se devolvía a su jaula habitual. Después de un intervalo entre ensayos de 24 h, se efectuó el ensayo de recuerdo (T2). T2 era similar a T1 excepto que uno de los objetos 'familiares' se sustituía por uno nuevo de un tamaño y color similares pero de forma diferente. Los objetos usados estaban hechos de plástico duro negro y eran formas geométricas (torres y cilindros) irrelevantes para los animales.

Los ensayos T1 y T2 se registraron y los archivos fueron puntuados remotamente por un investigador que desconocía los tratamientos. La exploración se puntuó como tiempo transcurrido oliendo o lamiendo los objetos, cuando el hocico estaba en contacto con el objeto y se movía (es decir cuando el animal estaba oliendo). Sentarse sobre el objeto o cerca de él con el hocico alejado no se clasificaba como exploración.

Para el estudio del Compuesto AA-2, se administró Compuesto AA-2 (1 mg/kg, sonda oral) o vehículo (solución salina de CMC, sonda oral) 60 minutos antes de T1. Se determinó el tiempo de exploración total de los animales de objetos nuevos frente a familiares en T2 (Figura 2A), la diferencia en el tiempo de exploración entre un objeto familiar y nuevo en T2 (Figura 2B) y el índice de discriminación (d2) [= (tiempo trascurrido explorando el objeto nuevo en T2 – tiempo trascurrido explorando el objeto familiar en T2)/tiempo de exploración total de ambos objetos en T2] (Figura 2C).

F: ENSAYO DE PORSOLT

Se realizó un estudio farmacológico no clínico *in vivo* (ensayo de Porsolt) para medir los efectos de tipo antidepresivo. Un control negativo (carboximetilcelulosa sódica al 0,5% en vehículo de solución salina estéril al 0,9%) y un control positivo (fluoxetina) para comparación frente al compuesto de prueba. El estudio permitía la evaluación de los efectos de cada compuesto sobre la prueba de natación forzada de Porsolt según se determina por la respuesta de las ratas (tiempo de flotación reducido) durante una prueba de natación de 5 minutos.

Se usaron ratas Sprague Dawley macho de 2-3 meses de edad (Harlan, Indianápolis, IN). Las ratas se alojaron en jaulas de Lucite con lecho de astillas de madera de álamo, se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 (luces encendidas a las 5 AM) y tenían acceso libre a pienso Purina lab (EE. UU. de A.) y agua del grifo a lo largo del estudio.

Se realizó la prueba de natación forzada de Porsolt adaptada para el uso en ratas según se describe por Burgdorf y cols., (The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. Neuroscience 308:202-211, 2015). Los animales se situaron en un tubo de vidrio transparente de 46 cm de alto × 20 cm de diámetro lleno hasta 30 cm con agua del grifo ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) durante 15 min el primer día (habitación) y 5 min el día de prueba posterior. Se dosificó fluoxetina como control positivo 3 veces (24 h, 5 h y 1 h) antes de la prueba. Los animales se probaron 1 h o 24 h después de la dosificación con los compuestos de prueba o vehículo. Los animales recibieron una sesión de habitación de 15 min 1 día antes de la prueba de 5 min. El agua se cambiaba después de cada animal. Los animales se grabaron en video y el tiempo de flotación definido como la cantidad mínima de esfuerzo requerido para que los animales mantuvieran la cabeza por encima del agua fue puntuado fuera de línea por un experimentador desconocedor del tratamiento con alta fiabilidad entre evaluadores (r de Pearson $> 0,9$).

Los resultados para los compuestos de prueba se muestran en la tabla posterior. Cada compuesto se probaba a un nivel de dosis mostrado. Se señala la significación frente al grupo del vehículo para cada experimento. Se encontraba que un compuesto señalado con "Sí" era estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) respecto al vehículo a un nivel de dosis mostrado. Un compuesto señalado con "No" no era estadísticamente significativo con respecto al vehículo. Los datos se promediaron para los grupos de compuesto de prueba y vehículo (N aproximadamente 8 por grupo) y se muestra el porcentaje de reducción en la flotación para el grupo tratado con compuesto de prueba con relación al grupo tratado con vehículo.

Compuesto	1 h después de la dosificación			24 h después de la dosificación		
	Dosis (mg/kg)	Significación frente al vehículo	% de reducción en el tiempo de flotación	Dosis (mg/kg)	Significación frente al vehículo	% de reducción en el tiempo de flotación
Fluoxetina	20	Sí	54%	N/A	N/A	N/A
AA-2	0,1	Sí	51,5%	0,1	Sí	77,80%
AA-1	0,1	Sí	74,4%	0,1	Sí	69,50%
AA-rac	0,1	Sí	77,4%	0,1	Sí	74,40%

G. ENSAYO DE BENNETT

Se usa el modelo de Bennett de analgesia mecánica para determinar los efectos analgésicos de los compuestos según se mide por el umbral de retirada de la pata. Bennett GJ, Xie YK, "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man", Pain 33:87-107, 1988. Se realiza una cirugía de lesión nerviosa de restricción crónica del nervio ciático en animales con una prueba para la respuesta analgésica una vez que los animales se hayan recuperado de la cirugía pero mientras exhiben un umbral bajo de retirada de la pata después de la aplicación de filamentos de von Frey. Los animales del grupo del vehículo reciben la cirugía y a continuación reciben vehículo en lugar de compuesto de prueba. Los animales fueron tratados 1 h, 24 h y 1 semana después de la administración del compuesto de prueba o el vehículo.

Se usaron ratas Sprague Dawley macho de 2-3 meses de edad. Harlan era el proveedor para todos los estudios. Las ratas se alojaron en jaulas de Lucite con lecho de astillas de madera de álamo, se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 (luces encendidas a las 5 AM) y tenían acceso libre a pienso Purina lab (EE. UU. de A.) y agua del grifo a lo largo del estudio.

Las ratas se anestesieron usando isoflurano (2,5%) inhalado. Se realizó cirugía de lesión nerviosa de restricción crónica del nervio ciático como se describe previamente (Bennett y Xie, 1988). Se practicó una incisión (~1,5 cm de longitud) con una hoja de bisturí dorsalmente a través de la piel de la extremidad trasera derecha, paralela y posterior al fémur. Usando un hemostato de punta pequeña, se separaron los músculos bíceps femoral y glúteo superficial. Usando fórceps romos curvados, el nervio ciático común se aisló y se expuso. Para los estudios de analgesia mecánica, se ligó todo el nervio ciático. Usando hemostatos/fórceps y catgut cromado (5-0), el nervio se ligó de forma floja con un nudo llano; 3 ligaduras, separadas 1 mm se situaron sobre el nervio. Las ligaduras se apretaron hasta el

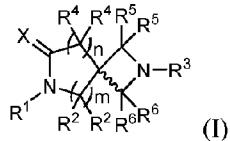
punto de que la sutura no se deslizara arriba o abajo del nervio. Este protocolo daba como resultado una pérdida parcial de función del nervio. La prueba se producía aproximadamente 2 semanas después de la cirugía.

5 Durante la prueba, las ratas se aclimataron a la superficie de una rejilla de malla de alambre suspendida (1 cm × 1 cm, siendo el alambre de 0,3 cm de diámetro) durante 15-20 min. Partiendo del más pequeño, cada filamento de Von Frey se presionó perpendicularmente a la superficie plantar de la pata trasera afectada (ipsilateral) hasta que estuviera ligeramente curvada y a continuación se mantuvo durante 6 segundos. Si no se observaba una retirada obvia de la pata trasera o un comportamiento de retroceso inmediatamente después de la retirada del filamento, se usó el siguiente filamento mayor de la misma manera. En caso de respuesta, se usaba un filamento inferior. Esto se repitió 10 hasta que se recogían seis respuestas.

15 Para todos los estudios, los animales fueron valorados antes del inicio del estudio para probar la alodinia (definida como el umbral de retirada de la pata por debajo de 5). Un subgrupo de animales se probó con gabapentina (150 mg/kg, vía oral) para asegurar al menos 50% de analgesia. Una vez que se confirmaba que los animales estaban listos para el inicio del estudio, los animales se equilibraron entre grupos. Todos los investigadores del estudio desconocían las condiciones de tratamiento. Los animales fueron dosificados con 0,1, 1, 10 o 30 mg/kg de compuesto de prueba a través de sonda oral (PO), los grupos de control fueron dosificados con gabapentina (150 mg/kg, PO) o vehículo (Na-CMC al 0,5% en solución salina estéril al 0,9%, vía oral). La prueba se producía 1 h después de la dosificación probando de nuevo a los animales 24 h y 1 semana después de la dosificación. Se realizaron cálculos para el 20 porcentaje de analgesia para cada animal usando la siguiente ecuación: % de analgesia = $[(\log(x) - y) / ((\log(z) - y)] * 100$, donde x = el umbral de retirada de la pata para el animal tratado con fármaco en gramos, y = el promedio de los valores de log(x) para el grupo tratado con vehículo y z = el umbral de retirada de la pata para animales sin tratamiento en gramos (valor histórico de 15 usados). Los resultados para el Compuesto AA-2, donde el porcentaje de analgesia 25 se mide 1 hora, 24 horas y 1 semana después de la administración del compuesto, son como sigue: para una dosis de 0,1 mg/kg: 22,3% en 1 h, 1,6% en 24 h y 2,3% en 1 semana; para una dosis de 1 mg/kg: 19,2% en 1 h, 10,7% en 24 h y 11,0% en 1 semana; para una dosis de 10 mg/kg: 38,1% en 1 h, 24,3% en 24 h y 41,4% en 1 semana; y para una dosis de 30 mg/kg: 24,4% en 1 h, 8,7% en 24 h y 34,5% en 1 semana. El estudio tenía un grupo de control con gabapentina, donde los valores de control de gabapentina ejemplares (típicos) para una dosis de 150 mg/kg son 72% 30 en 1 h, 16% en 24 h y 0% en 1 semana. Para el estudio, se confirmaba que la gabapentina era eficaz (demostrando al menos 50% de analgesia 1 h después de la administración). La gabapentina no era diferente del vehículo no daba como resultado analgesia (<5%) 24 h y 1 semana después de la administración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero y/o un N-óxido del mismo, donde:

m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2;

X es O o S;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₆) y fenilo;

R^2 se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -alquilo C₁-C₆ y halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-R³¹, -C(O)-OR³² y fenilo; R³¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y

R³² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo; donde cualquier susodicho alquilo C₁-C₆ independientemente para cada presencia está opcionalmente

R^4 se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, fenilo, -alquilo C₁-C₄, -alquenilo C₂-C₄, -alcoxi C₁-C₃, -C(O)NR^aR^b, --NR^aR^b, -N(R^a)-fenilo, -N(R^a)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(R^a)-C(O)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-O-alquilo C₁-C₆ y -N(R^a)-C(O)-O-alquilen C₁-C₆-fenilo; donde el alquilo C₁-C₄, el alquilen C₁-C₆, el alquenilo C₂-C₄, el alcoxi C₁-C₃ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P. o

^a C₄ y C₁₀R₁ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^a, R^b y R^c.
R^a R^a puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, -C(O)NR^aR^b y -NR^aR^b.

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ y -CH₂-fenilo; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están ligados forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

R^5 se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₃, fenilo y halógeno; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P; o dos restos R⁵ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo o tiocarbonilo; R⁶ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-

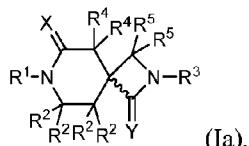
R^1 se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆, fenilo y halógeno; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^P; o dos restos R^E junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo o tiocarbonilo; y R^P se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, -NR^aR^b, fenilo, -alcoxi C₁-C₆ y -alquilo C₁-C₆; donde cada fenilo, alcoxi C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde:

a) m es 2 y n es 1; y/o

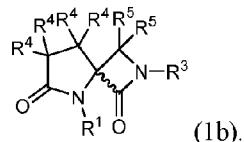
50 b) X es O y dos restos R⁶ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, representado por la Fórmula Ia:



donde Y es O o S, opcionalmente donde X e Y son ambos O; y/o donde R² para cada presencia es hidrógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde m es 0 y n es 2, opcionalmente donde dos restos R⁶ junto con el carbono al que están ligados forman un resto carbonilo, opcionalmente donde el compuesto está representado por la Fórmula 1b:



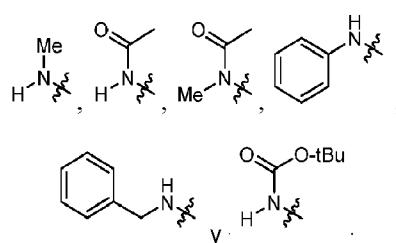
5

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde:

a) R⁴ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₄, -NR^aR^b, -N(R^a)-fenilo, -N(R^a)-alquilen C₁-C₆-fenilo, -N(R^a)-C(O)-alquilo C₁-C₆ y -N(R^a)-C(O)-O-alquilo C₁-C₆; donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C₁-C₃, opcionalmente donde R⁴ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, hidroxilo, metilo, -NH₂,

10

15



20

y/o

b) R⁵ se selecciona independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y fenilo.

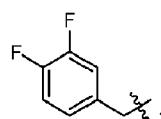
25

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde:

a) R¹ es hidrógeno; o

25

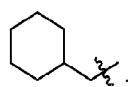
b) R¹ es -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -alcoxi C₁-C₃ y fluoro, opcionalmente donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en metilo, isobutilo y



30

o

c) R¹ es -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente donde R¹ es



35

o

d) R¹ es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -alcoxi C₁-C₃ y fluoro, opcionalmente donde R¹ es

40

o

e) R¹ es -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH, fenilo, -O-CH₂-fenilo y halógeno; y donde cada fenilo, independientemente para cada presencia, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alcoxi C₁-C₃, hidroxilo y halógeno, opcionalmente donde R¹ es -C(O)-O-CH₂-fenilo.

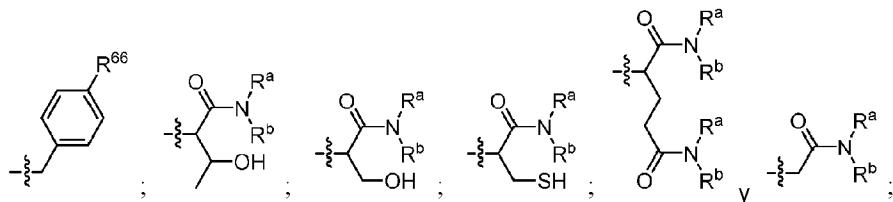
45

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde:

- 5 a) R³ es hidrógeno; o
 b) R³ es -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, opcionalmente donde R³ es -C(O)-O-terc-butilo;
 o
 c) R³ es -alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH, fenilo, -O-CH₂-fenilo y halógeno; y donde el fenilo, independientemente para cada presencia, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alcoxi C₁-C₃, hidroxilo y halógeno.

8. El compuesto según la reivindicación 7, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en:

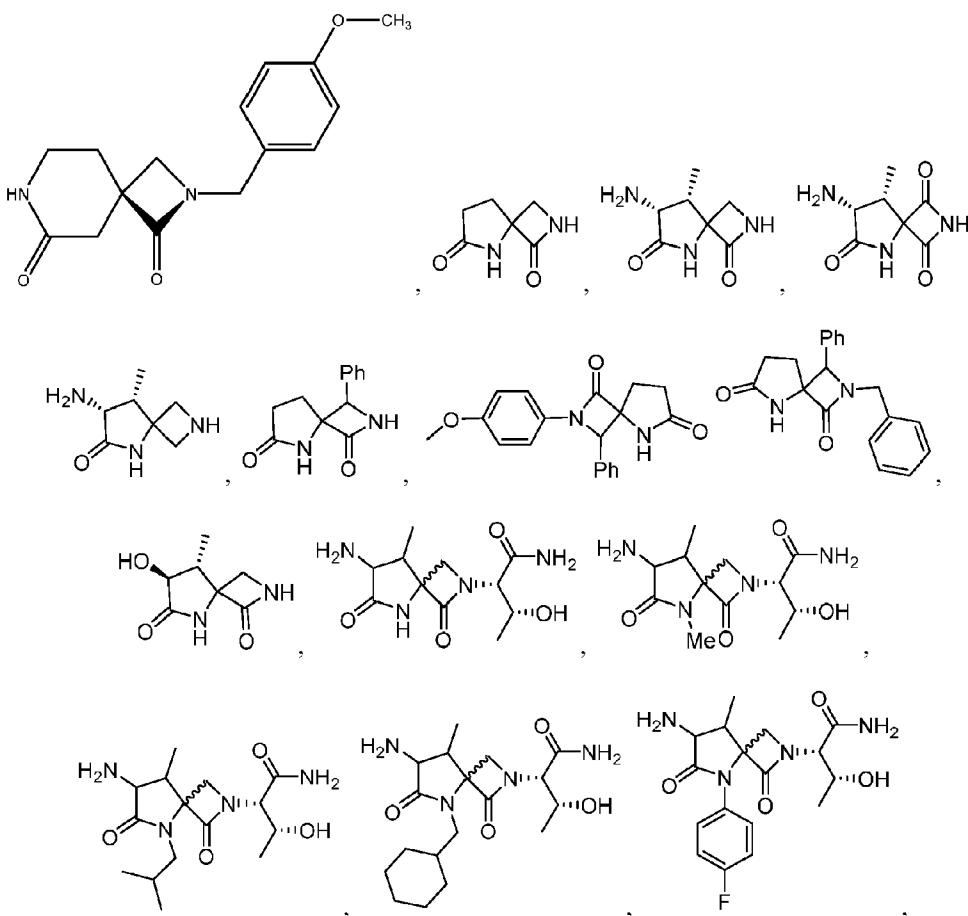
10

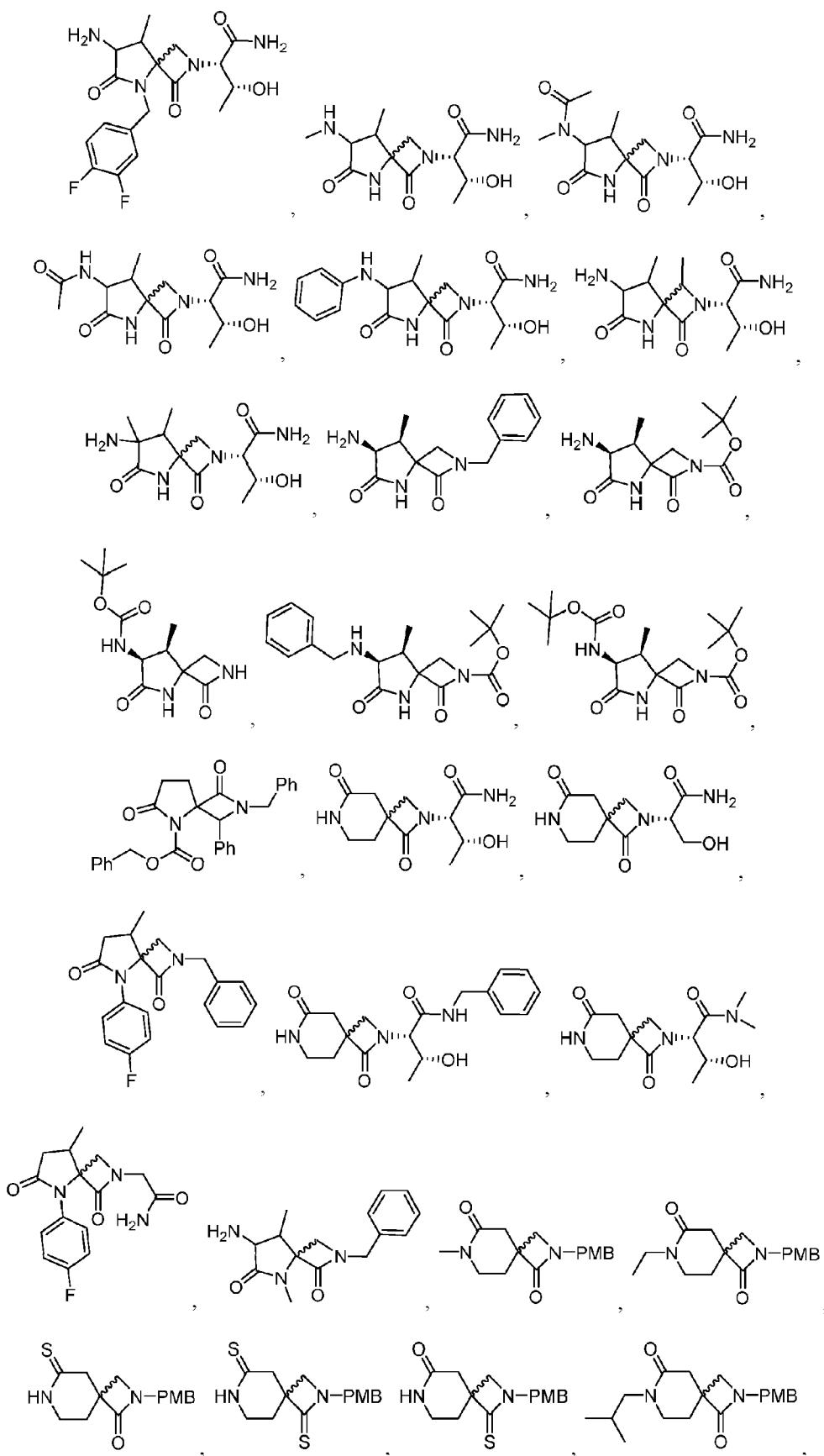


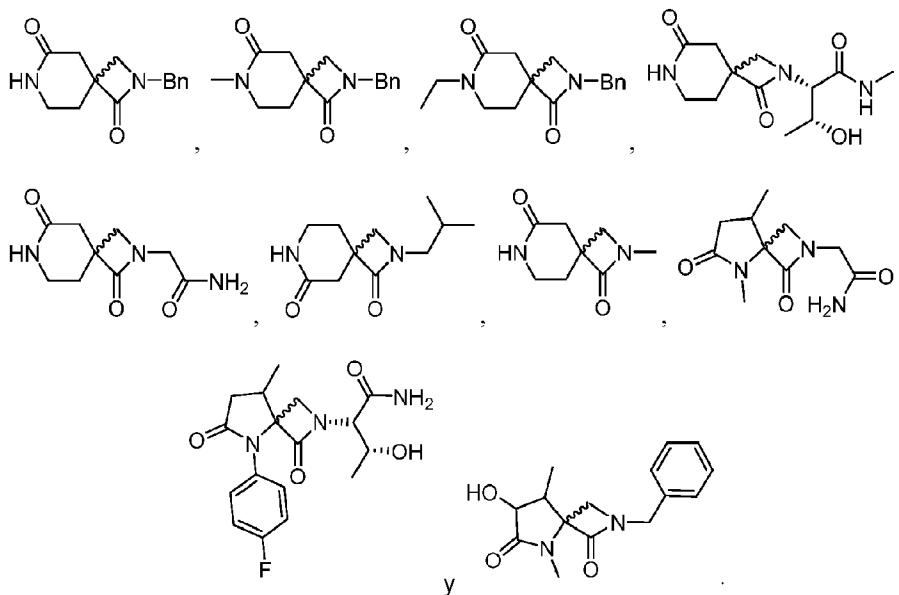
donde:

15 R⁶⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y -alcoxi C₁-C₃; y R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C₁-C₆, opcionalmente donde R⁶⁶ es hidrógeno o metoxi; o donde R^a y R^b son hidrógeno.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de

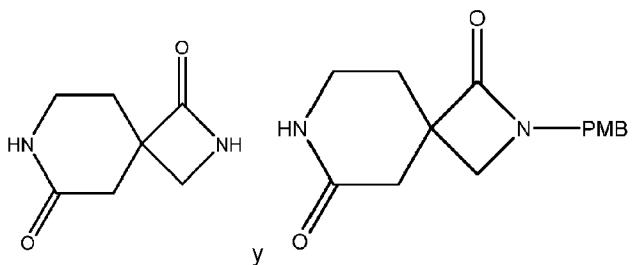






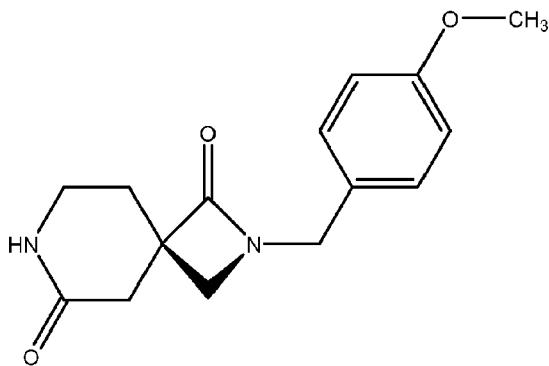
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero y/o un N-óxido del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero y/o un N-óxido del mismo.

15 11. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 12. El compuesto según la reivindicación 11, donde el compuesto está en una forma cristalina A y dicha forma cristalina A se caracteriza por parámetros de la celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes: dimensiones de la celdilla

$$a = 6,348(3) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ$$

$$b = 9,402(4) \text{ \AA}, \beta = 90^\circ$$

$$c = 47,10(2) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ;$$

grupo espacial = P2₁2₁2₁;
Volumen = 2811(2) Å;
sistema cristalino = ortorrómbico; y
moléculas por celdilla unitaria = 8.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12; y un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente adecuado para la administración oral, la administración parenteral, la administración tópica, la administración intravaginal, la administración intrarrectal, la administración sublingual, la administración ocular, la administración transdérmica o la administración nasal.
- 10 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o la composición farmacéutica según la reivindicación 13, para el uso en un método para tratar la depresión, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención, la esquizofrenia, la ansiedad, una migraña, dolor neuropático, una lesión cerebral traumática o un trastorno del desarrollo neurológico relacionado con una disfunción sináptica en un paciente que lo necesite.

ES 2 974 090 T3

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃
Peso fórmula	274,31
Temperatura	294(2)K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistemas de cristal	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celdilla unitaria	a = 6,348(3) Å b = 9,402(4) Å c = 47,10(2) Å
	α = 90° β = 90° γ = 90°
Volumen	2811(2) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1,296 mg/m ³
Coeficiente de absorción	0,091 mm ⁻¹
F(000)	1168
Tamaño del cristal	0,400 x 0,32° x 0,220 mm ³
Intervalo de θ para la recogida de datos	de 2,333 a 28,308°
Intervalos de índices	-7<=h<=8, -5<=k<=12, -62<=l<=48
Reflexiones recogidas	15836
Reflexiones independientes	6953 [R(int) = 0,0345]
Integridad hasta θ = 25,242°	99,4%
Método de refinado	Mínimos cuadrados de toda la matriz en F ²
Datos/restricciones/parámetros	6953/0/371
Bondad del ajuste en F ²	0,979
Índices R finales [>2σ()]	R1 = 0,0600, wR2 = 0,1495
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1117, wR2 = 0,1733
Parámetro estructural absoluto	0,1(5)
Mayor diferencia pico y hueco	0,145 y -0,188 e. Å ⁻³
Medida	Detector Bruker D8 QUEST PHOTON-100
Software usado	SHELXTL-PLUS

Figura 1

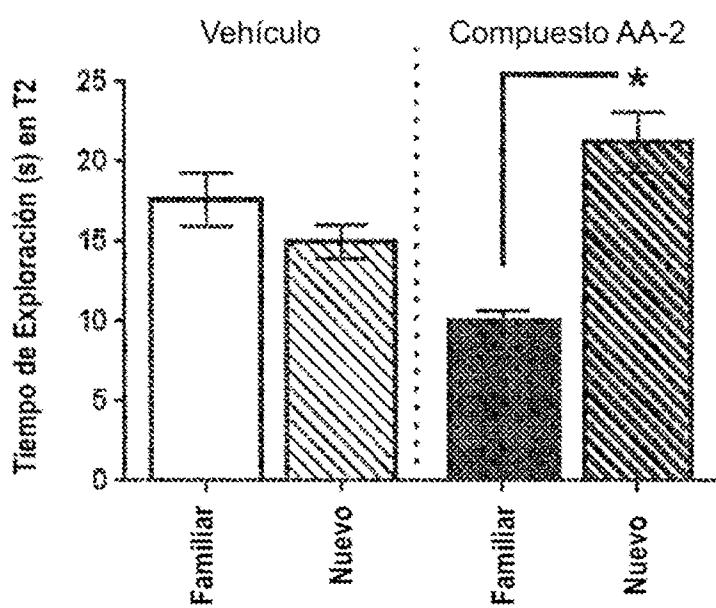


Figura 2A

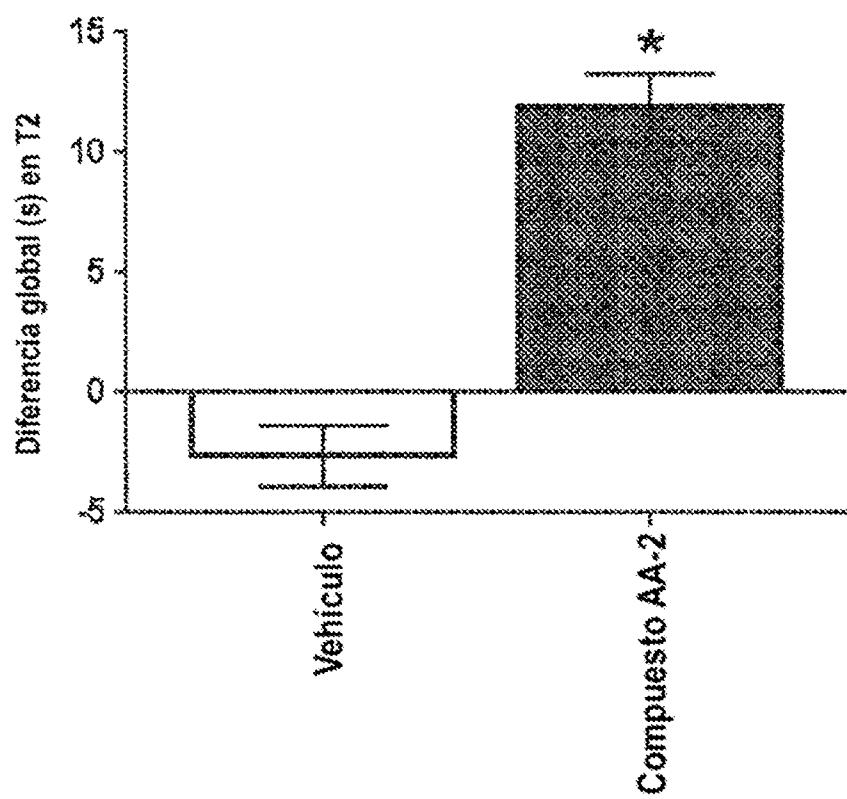


Figura 2B

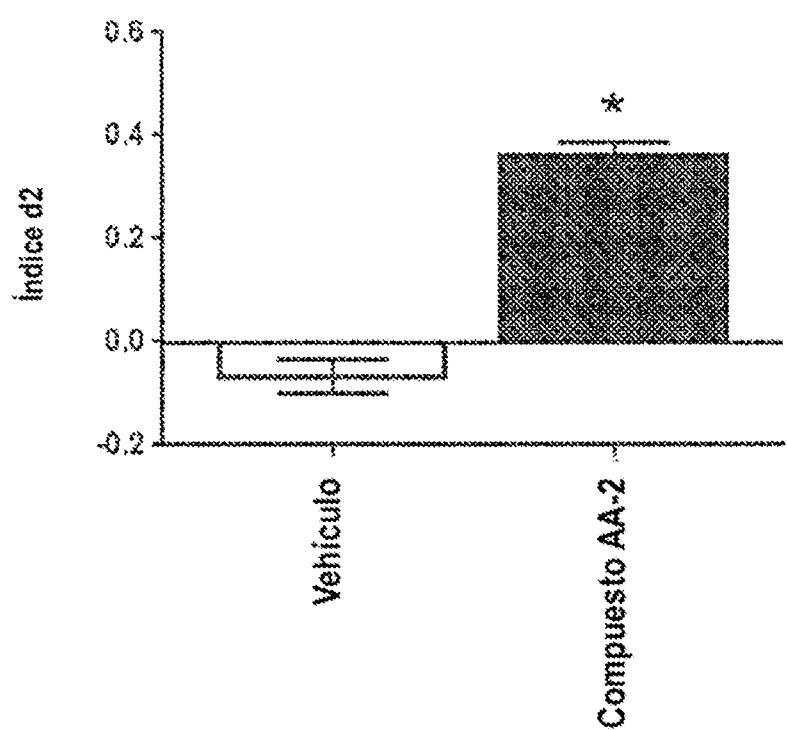


Figura 2C