

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 969**

51 Int. Cl.:

C07D 235/02 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2017 PCT/EP2017/025008**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2017 WO17121650**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2017 E 17700390 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3402782**

54 Título: **Derivados de 8-amino-2-oxo-1,3-diazaespiro-[4.5]-decano**

30 Prioridad:

13.01.2016 EP 16151015

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

28.04.2021

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**KÜHNERT, SVEN;
KOENIGS, RENÉ MICHAEL;
KLESS, ACHIM;
WEGERT, ANITA;
RATCLIFFE, PAUL;
JOSTOCK, RUTH;
KOCH, THOMAS;
LINZ, KLAUS y
SCHRÖDER, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 821 969 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 8-amino-2-oxo-1,3-diazaespiro-[4.5]-decano

5 La invención se refiere a derivados de 8-amino-2-oxo-1,3-diazaespiro-[4.5]-decano, su preparación y uso en medicina, particularmente en diversos trastornos neurológicos, que incluyen, pero no se limitan a, dolor, trastornos neurodegenerativos, trastornos neuroinflamatorios, trastornos neuropsiquiátricos, abuso/dependencia de sustancias.

Los receptores de opioides son un grupo de receptores acoplados a la proteína Gi/o que están ampliamente distribuidos en el cuerpo humano. Los receptores de opioides se subdividen actualmente en cuatro clases principales, es decir, los tres receptores de opioides clásicos: receptor de opioides mu (MOP), receptor de opioides kappa (KOP) y receptor de opioides delta (DOP), así como el receptor similar a los receptores de opioides (ORL-1), que se descubrió más recientemente en base a su alta homología con dichos receptores de opioides clásicos. Después de la identificación del ligando endógeno del receptor ORL-1, conocido como nociceptina/orfanina FQ, un péptido de 17 aminoácidos altamente básico aislado de extractos de tejidos en 1995, el receptor ORL-1 fue rebautizado "receptor del péptido opioide nociceptina" y abreviado como "receptor NOP".

Los receptores de opioides clásicos (MOP, KOP y DOP), así como el receptor NOP, están ampliamente distribuidos/expresados en el cuerpo humano, lo que incluye en el cerebro, la médula espinal, las neuronas sensoriales periféricas y el tracto intestinal, donde el patrón de distribución difiere entre las diferentes clases de receptores.

La nociceptina actúa a nivel molecular y celular de manera muy similar a los opioides. Sin embargo, sus efectos farmacológicos en ocasiones difieren de, e incluso se oponen a, los de los opioides. La activación del receptor NOP se traduce en una farmacología compleja de la modulación del dolor, que, en función de la vía de administración, el modelo de dolor y las especies implicadas, conduce indistintamente a actividad pronociceptiva o antinociceptiva. Asimismo, el sistema del receptor NOP presenta un aumento de la regulación en condiciones de dolor crónico. Se encontró que la administración sistémica de agonistas selectivos del receptor NOP ejerce una analgesia potente y eficaz en modelos de primates no humanos de dolor agudo e inflamatorio en ausencia de efectos secundarios. La activación de los receptores NOP ha demostrado estar exenta de efectos de refuerzo, pero inhibir el estímulo mediado por opioides en roedores y primates no humanos (Reseña: Schroeder y col., Br J Pharmacol 2014; 171 (16): 3777-3800 y bibliografía citada en la misma).

Además de la participación del receptor NOP en la nocicepción, los resultados de los experimentos preclínicos sugieren que los agonistas del receptor NOP podrían ser útiles, entre otros, en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos (Witkin y col., Pharmacology & Therapeutics, 141 (2014) 283-299; Jenck y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858). Sorprendentemente, el receptor DOP también está implicado en la modulación no solo del dolor, sino también de los trastornos neuropsiquiátricos (Mabrouk y col., 2014; Pradhan y col., 2011).

Los opioides fuertes que actúan en el preceptor MOP se usan ampliamente para tratar el dolor agudo y crónico de moderado a intenso. Sin embargo, el margen terapéutico de los opioides fuertes está limitado por efectos secundarios intensos tales como náuseas y vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia, depresión respiratoria, dependencia física y abuso. Asimismo, se sabe que los agonistas del receptor MOP presentan solo una efectividad reducida en condiciones de dolor crónico y neuropático.

Se sabe que algunos de los efectos secundarios mencionados anteriormente de los opioides fuertes están mediados por la activación de los receptores de opioides clásicos en el sistema nervioso central. Asimismo, los receptores de opioides periféricos, cuando se activan, pueden inhibir la transmisión de las señales nociceptivas mostrada tanto en estudios clínicos como en animales (Gupta y col., 2001; Kalso y col., 2002; Stein y col., 2003; Zollner y col., 2008).

Por tanto, para evitar los efectos adversos mediados por el SNC después de la administración sistémica, una estrategia ha sido proporcionar ligandos de los receptores de opioides limitados periféricamente que no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, se distribuyen de manera deficiente al sistema nervioso central (véase, por ejemplo, el documento WO 2015/192039). Tales compuestos de acción periférica podrían combinar una analgesia efectiva con efectos secundarios limitados.

Otra estrategia ha sido proporcionar compuestos que interactúan tanto con el receptor NOP como con el receptor MOP. Tales compuestos se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO 2004/043967, WO 2012/013343 y WO 2009/118168.

Una estrategia adicional ha sido proporcionar analgésicos de múltiples receptores de opioides que modulan más de uno de los subtipos de receptores de opioides para proporcionar analgesia aditiva o sinérgica y/o efectos secundarios, como la predisposición al abuso o tolerancia, reducidos.

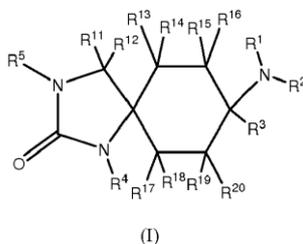
Por una parte, sería deseable proporcionar analgésicos que actúen selectivamente en el sistema del receptor NOP, pero tengan un efecto menos pronunciado sobre el sistema de los receptores de opioides clásicos, especialmente el sistema del receptor MOP, aunque sería deseable distinguir entre actividad nerviosa central y actividad nerviosa periférica. Por otra parte, sería deseable proporcionar analgésicos que actúen sobre el sistema del receptor NOP y también, en un grado equilibrado, sobre el sistema del receptor MOP, aunque sería deseable distinguir entre actividad nerviosa central y actividad nerviosa periférica.

Hay una necesidad de medicamentos que sean efectivos en el tratamiento del dolor y que tengan ventajas en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Siempre que sea posible, tales medicamentos deben contener una dosis pequeña de principio activo tal que pueda garantizarse una terapia analgésica satisfactoria sin la aparición de los acontecimientos adversos intolerables que se presentan a partir de la primera dosis del tratamiento.

Un objetivo de la invención es proporcionar compuestos farmacológicamente activos, preferiblemente analgésicos, que tienen ventajas en comparación con la técnica anterior.

Este objetivo ha sido conseguido por la materia de las reivindicaciones de patente.

Un primer aspecto de la invención se refiere a derivados de 8-amino-2-oxo-1,3-diazaspiro-[4.5]-decano según la fórmula general (I)



donde

25

R¹ y R² significan independientemente -H;

30

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃;

35

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o

40

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o

45

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₆-; -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-NR^A-(CH₂)₂-, donde R^A significa -H o -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br e -I;

50

preferiblemente con la condición de que R¹ y R² no significan simultáneamente -H;

R³ significa

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho

resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

5 un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

10 un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o

un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; R⁴ significa

15 -H;

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho -alquilo C₁-C₆ está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O- o -S(=O)₂-;

20 un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- o -S(=O)₂-;

25 un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- o -S(=O)₂-;

30 un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- o -S(=O)₂-; o

35 un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- o -S(=O)₂-;

40 R⁵ significa
-H;

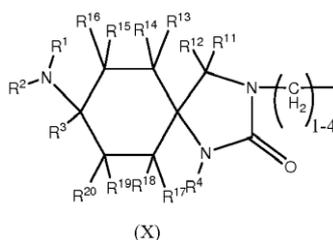
45 -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

50 un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o

55 un resto según la fórmula general (X);

ES 2 821 969 T3



R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ significan independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, o -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

5

donde "mono- o polisustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R²¹, -C(=O)R²¹, -C(=O)OR²¹, -C(=O)NR²¹R²², -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, =O, -OR²¹, -OC(=O)R²¹, -OC(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²¹R²², -NO₂, -NR²¹R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)OR²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²¹C(=O)R²², -NR²¹C(=O)-OR²², -NR²³C(=O)NR²¹R²², -NR²¹S(=O)₂R²², -SR²¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -S(=O)₂OR²¹ y -S(=O)₂NR²¹R²²;

10

donde

15 R²¹, R²² y R²³ significan independientemente -H;

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂ y -O-alquilo C₁-C₆;

20

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

25

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

30

un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

35

un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

40

o R²¹ y R²² en -C(=O)NR²¹R²², -OC(=O)NR²¹R²², -NR²¹R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²³C(=O)NR²¹R²² o -S(=O)₂NR²¹R²², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₆; -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-NR^B-(CH₂)₂-, donde R^B significa -H o -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I;

45

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Preferiblemente, arilo incluye, pero no se limita a, fenilo y naftilo. Preferiblemente, heteroarilo incluye, pero no se limita a, -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo. Preferiblemente, cicloalquilo incluye, pero no se limita a, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo y -ciclohexilo. Preferiblemente,

heterocicloalquilo incluye, pero no se limita a -aziridinilo, -azetidino, -pirrolidinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, -morfolinilo, -sulfamorfolinilo, -oxiridinilo, -oxetanilo, -tetrahidropiranilo y -piranilo.

5 Cuando un resto está conectado a través de un grupo asimétrico tal como $-C(=O)O-$ o $-C(=O)O-CH_2-$, dicho grupo asimétrico puede estar dispuesto en cualquier dirección. Por ejemplo, cuando R^4 está conectado a la estructura central a través de $-C(=O)O-$, la disposición puede ser indistintamente $R^4-C(=O)O-$ centro o centro- $C(=O)O-R^4$.

En realizaciones preferidas del compuesto según la invención, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , y R^{22} significan independientemente -H, -F, -OH o -alquilo C_1-C_6 ; preferiblemente -H.

10

En una realización preferida del compuesto según la invención, R^1 significa -H y R^2 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R^1 significa -H y R^2 significa $-CH_3$.

15 En otra realización preferida del compuesto según la invención, R^1 significa $-CH_3$ y R^2 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R^1 significa $-CH_3$ y R^2 significa $-CH_3$.

20 En otra realización preferida más del compuesto según la invención, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-6}$. Preferiblemente, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan $-(CH_2)_3$.

En otra realización preferida más de la invención,

25 - R^1 significa -H o $-CH_3$; y

- R^2 significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de $-CH_2-$, no sustituido; preferiblemente $-CH_2$ -cicloalquilo, $-CH_2$ -ciclobutilo o $-CH_2$ -ciclopentilo; o R^2 significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de $-CH_2-$, no sustituido; preferiblemente $-CH_2$ -oxetanilo o $-CH_2$ -tetrahidrofuranilo.

30

En una realización preferida del compuesto según la invención, R^3 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R^3 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con $-OCH_3$.

35

En otra realización preferida del compuesto según la invención, R^3 significa un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido, opcionalmente conectado a través de -alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido. En una realización preferida, R^3 significa -fenilo no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferiblemente, R^3 significa -fenilo no sustituido, mono- o disustituido con -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ u $-OCH_2OCH_3$, preferiblemente -F. En otra realización preferida de la invención, R^3 significa -bencilo no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferiblemente, R^3 significa -bencilo no sustituido, mono- o disustituido con -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ u $-OCH_2OCH_3$, preferiblemente -F.

40

45 En otra realización preferida más del compuesto según la invención, R^3 significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R^3 significa -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferiblemente, R^3 significa -tienilo, -piridinilo, -imidazolilo o -bencimidazolilo, en cada caso no sustituido o monosustituido con -F, -Cl o $-CH_3$.

50 En una realización preferida del compuesto según la invención, R^4 significa -H.

En otra realización preferida del compuesto según la invención, R^4 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R^4 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CF_3$, -OH, -O-alquilo C_1-C_4 , $-OCF_3$, -O- $(CH_2CH_2O)_{1-30}$ -H, -O- $(CH_2CH_2O)_{1-30}$ - CH_3 , -OC(=O)-alquilo C_1-C_4 , -C(=O)-alquilo C_1-C_4 , -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C_1-C_4 , -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C_1-C_4 , -C(=O)NH-alquilen C_1-C_4 -CN, -C(=O)NH-alquilen C_1-C_4 -O-alquilo C_1-C_4 , -C(=O)N(alquilo C_1-C_4)₂; -S(=O)-alquilo C_1-C_4 y -S(=O)₂-alquilo C_1-C_4 ; o con -C(=O)NR²¹R²² donde R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-6}$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_2-NR^B-(CH_2)_2-$, donde R^B significa -H o -alquilo C_1-C_6 ; o con -C(=O)NH-cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, o -OH; o con -C(=O)NH-heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, o -OH. Más preferiblemente, R^4 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o

55

60

insaturado, no sustituido o monosustituido con -O-alquilo C₁-C₄ o -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂.

En otra realización preferida más del compuesto según la invención, R⁴ significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde el resto cicloalquilo de 3-12 miembros está
5 conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R⁴ significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-. Más preferiblemente, R⁴ significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I,
10 -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂-, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

En una realización preferida del compuesto según la invención, R⁴ significa un resto heterocicloalquilo de 3-12
15 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R⁴ significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de
20 CH₂- o -CH₂CH₂-. Más preferiblemente, R⁴ significa -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo o -tetrahidropirranilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂-, S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo o -tetrahidropirranilo está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

En otra realización preferida más del compuesto según la invención, R⁴ significa un resto arilo de 6-14 miembros, no
25 sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R⁴ significa -fenilo, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho -fenilo está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-. Más preferiblemente, R⁴ significa -fenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados
30 independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂-, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho -fenilo está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

En una realización preferida adicional del compuesto según la invención, R⁴ significa un resto heteroarilo de 5-14
35 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R⁴ significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho -fenilo está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-. Más preferiblemente, R⁴ significa -piridinilo, -pirimidinilo, -pirazinilo, o -pirazolinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados
40 independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂-, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho -piridinilo, -pirimidinilo, -pirazinilo, o -pirazolinilo está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

45 En una realización preferida del compuesto según la invención, R⁵ significa -H.

En otra realización preferida del compuesto según la invención, R⁵ significa -alquilo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-C₄-, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -
50 C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂-, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄. Preferiblemente, R⁵ significa -alquilo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-C₄-, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄-, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂-, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄.

55 Más preferiblemente,

(i) R⁵ significa -alquilo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-C₄-, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; o

60

(ii) R⁵ significa -alquilo C₃-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, monosustituido con -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄ o -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂.

En otra realización preferida del compuesto según la invención, R⁵ significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)C(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido.

10

En una realización preferida del compuesto según la invención, R⁵ significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)C(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido. Preferiblemente, R⁵ significa -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo, -tetrahidropirranilo, -piperidinilo, -piperazinilo, -morfolinilo o -tiomorfolinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo, -tetrahidropirranilo, -piperidinilo, -piperazinilo, -morfolinilo o -tiomorfolinilo está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

25 En una realización preferida del compuesto según la invención, R⁵ significa

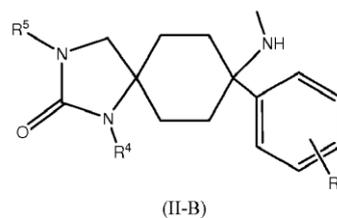
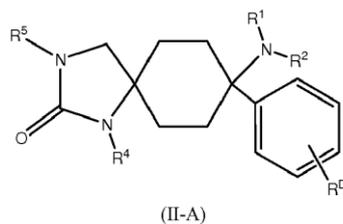
-H;

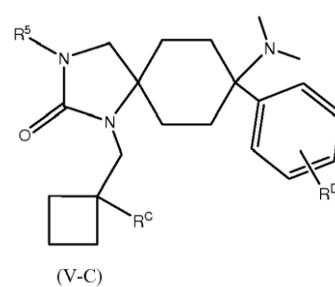
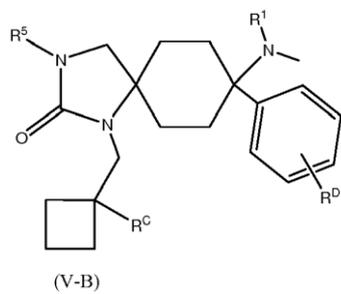
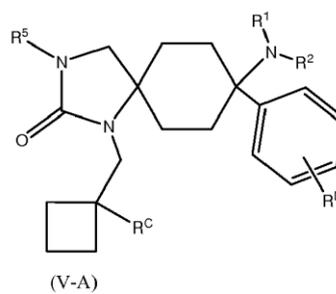
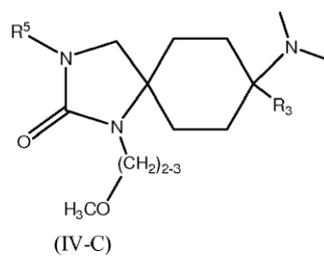
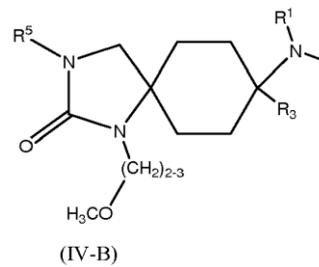
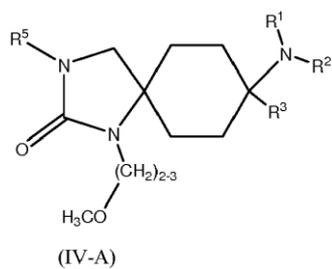
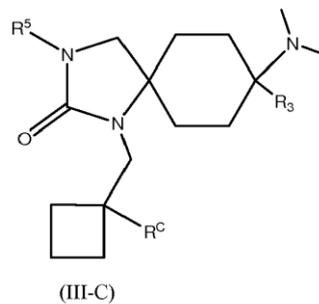
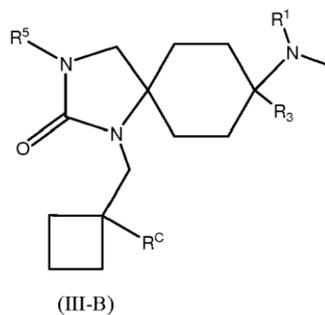
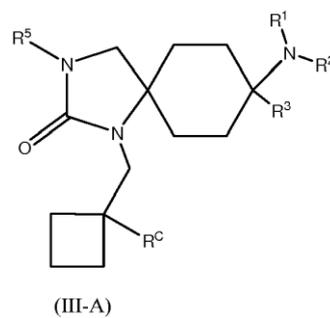
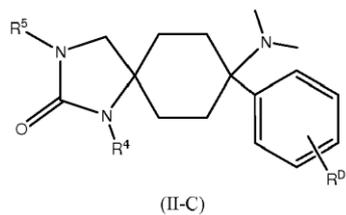
-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; o

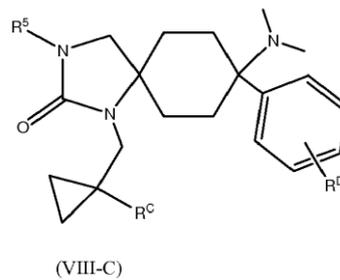
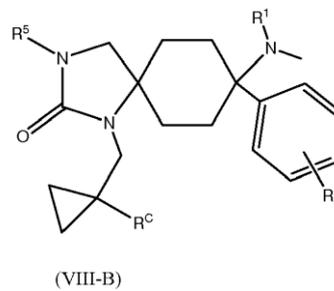
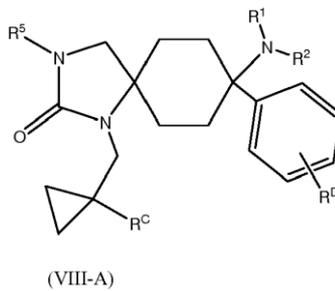
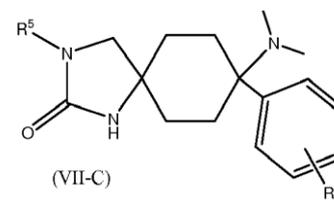
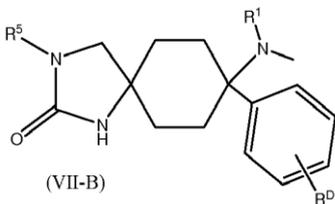
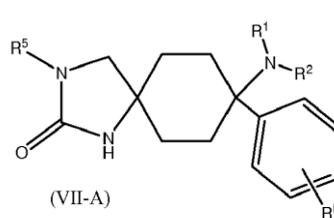
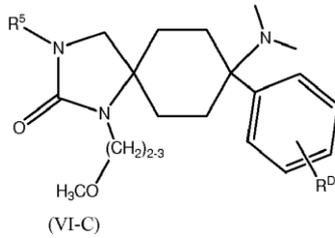
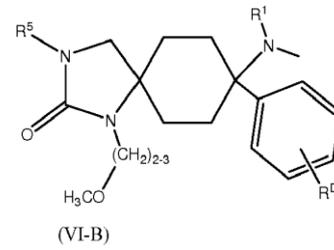
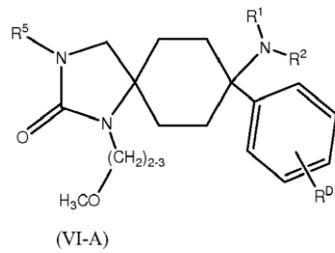
30 cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NHS(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -fenilo, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-piridilo, -tiazolilo, -N-metildiazolilo, -piridilo, -pirimidinilo y -piridazinilo; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o

40 heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NHS(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)C-alquilo C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -fenilo, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-piridilo, -tiazolilo, -N-metildiazolilo, -piridilo, -pirimidinilo y -piridazinilo; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido.

En realizaciones preferidas, el compuesto según la invención tiene una estructura según cualquiera de las fórmulas 50 generales (II-A) a (VIII-C):







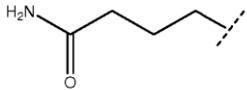
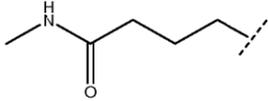
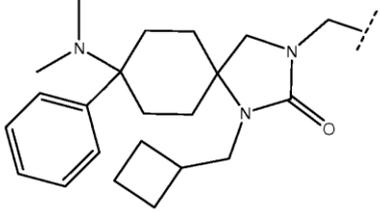
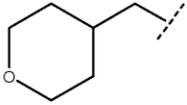
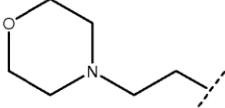
10 donde en cada caso

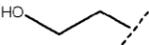
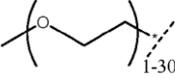
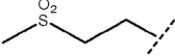
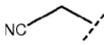
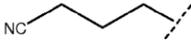
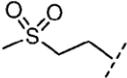
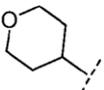
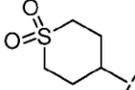
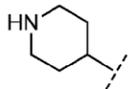
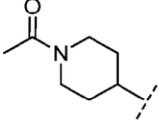
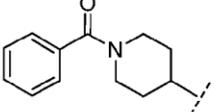
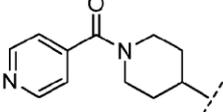
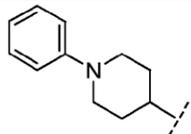
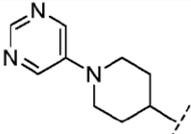
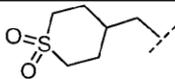
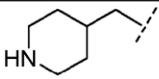
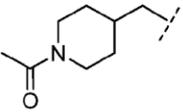
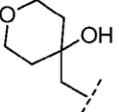
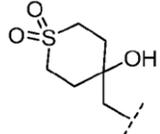
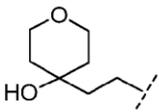
R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente,
R^C significa -H, -OH, -F, -CN o -alquilo C₁-C₄; preferiblemente -H u -OH;

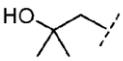
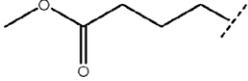
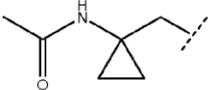
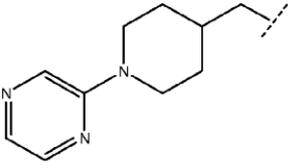
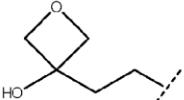
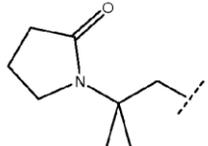
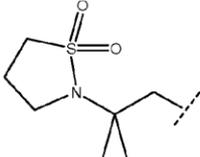
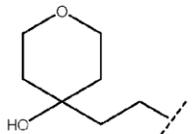
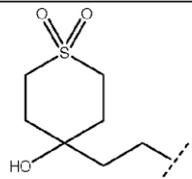
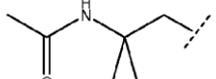
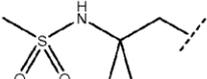
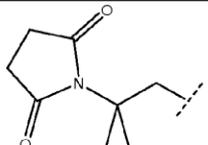
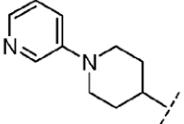
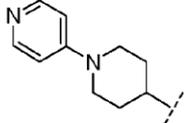
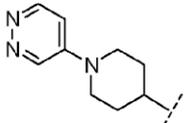
15 R^D significa -H o -F;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Preferiblemente, en los compuestos según la fórmula general (I) o cualquiera de los compuestos según las fórmulas
20 generales (II-A) a (VIII-C), R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

En una realización particularmente preferida del compuesto según la invención

5 R¹ significa -H o -CH₃;

R² significa -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido;

R³ significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ y SO₂CH₃; o

5

R⁴ significa
-H;

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, =O, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄ y -O-alquilo C₁-C₄;

10

un resto cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄, donde dicho resto cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -alquileo C₁-C₆;

15

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆, no sustituido o sustituido con =O;

20

un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆ o -S(=O)₂;

25

R⁵ significa
-H;

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; o

30

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NHS(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -fenilo, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-piridilo, -piridilo, -pirimidinilo y -piridazinilo; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; y

35

40

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ significan -H.

45 En una realización particularmente preferida del compuesto según la invención

R¹ significa -H o -CH₃; y/o

R² significa -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido; preferiblemente, R² significa -CH₃ o -CH₂CH₃; más preferiblemente, R¹ y R² significan ambos -CH₃; y/o

50

R³ significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ y SO₂CH₃; preferiblemente, R³ significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con -F; más preferiblemente, R³ significa -fenilo, no sustituido; y/o

55

R⁴ significa
-H;

60

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄; o

5 cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄; donde dicho cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -alquileo C₁-C₆; preferiblemente R⁴ significa cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄, donde dicho cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-; más preferiblemente, R⁴ significa -ciclobutilo, no sustituido o monosustituido con -OH, donde dicho -ciclobutilo está conectado a través de -CH₂-;

10 R⁵ significa

15 -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; preferiblemente, R⁵ significa -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; o

20 heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; preferiblemente, R⁵ significa -oxetanilo, -tetrahydrofuranilo, -tetrahidropirranilo, -piperidinilo, -piperazinilo, -morfolinilo o -tiomorfolinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-alquilo C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho -oxetanilo, -tetrahydrofuranilo, -tetrahidropirranilo, -piperidinilo, -piperazinilo, -morfolinilo o -tiomorfolinilo está conectado a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-; y

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ significan -H.

35 Los compuestos preferidos según la invención se seleccionan del grupo que consiste en:

SC_4001	CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butiramida
SC_4002	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4003	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4004	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4005	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4006	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4007	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4008	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4009	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4010	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4011	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-metilsulfonietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4012	CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butironitrilo

ES 2 821 969 T3

SC_4013	CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-metilbutiramida
SC_4014	CIS-3-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo
SC_4017	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4018	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-metil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4021	CIS-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-3-(2-metilsulfoniletal)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4022	CIS-3-[1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]propionitrilo
SC_4024	CIS-2-[1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]acetionitrilo
SC_4025	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4026	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-morfolin-4-iletal)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4027	CIS-3-(3-cloropropil)-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4028	Éster metílico de ácido CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butírico
SC_4029	CIS-3-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]propionitrilo
SC_4030	CIS-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]acetionitrilo
SC_4031	CIS-3-acetil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4032	CIS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletal)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4033	CIS-1-acetil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4034	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletal)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4035	CIS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletal)-1-(oxetan-3-ilmetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4036	CIS-8-dimetilamino-1-(3-metoxipropil)-3-(2-metilsulfoniletal)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4037	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(p-tolilsulfonil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4038	CIS-8-dimetilamino-3-[(1,1-dioxotian-4-il)metil]-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4039	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4040	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-tetrahidropiran-4-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4041	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4042	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-3-tetrahidropiran-4-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4043	CIS-1-[[8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletal)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]metil]ciclobutano-1-carbonitrilo
SC_4044	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

SC_4045	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4046	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-(1,1-dioxotian-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4047	CIS-8-dimetilamino-3-(1,1-dioxotian-4-il)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4048	CIS-3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4049	CIS-3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4050	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[1-(piridina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4051	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4052	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4053	CIS-3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4054	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-piperidin-4-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4055	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4056	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4057	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4058	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4059	CIS-3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4060	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-[1-(piridina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4061	CIS-3-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4062	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4063	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4064	CIS-3-[(1-aminociclopropil)metil]-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4066	CIS-8-dimetilamino-1,3-bis(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4067	CIS-N-[1-[[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]metil]ciclopropil]acetamida
SC_4068	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4069	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4070	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4071	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxiioxetan-3-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4072	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-metil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

ES 2 821 969 T3

SC_4073	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,2]tiazolidin-2-il)-2-metilpropil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4074	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4075	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4076	CIS-3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4077	CIS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletal)-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletal)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4078	TRANS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletal)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4079	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[2-(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4080	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4081	CIS-N-[2-[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-1,1-dimetiletal]acetamida
SC_4082	Amida de ácido CIS-N-[2-[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-1,1-dimetiletal]metanosulfónico
SC_4083	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4084	CIS-1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-1,1-dimetiletal]pirrolidina-2,5-diona
SC_4085	CIS-N-[2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-1,1-dimetiletal]acetamida
SC_4086	Amida de ácido CIS-N-[2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-1,1-dimetiletal]metanosulfónico
SC_4087	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-piridin-3-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4088	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(2-metilsulfoniletal)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4089	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4090	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[2-metil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4091	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metil-2-metilsulfonilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4092	TRANS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metil-2-metilsulfonilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4093	CIS-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,2]tiazolidin-2-il)-2-metilpropil]-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4094	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4095	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-3-(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4096	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-piridazin-4-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4097	CIS-2-[8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletal)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetilacetamida

SC_4098	TRANS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-metilsulfonietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4099	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4100	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(3-fluorofenil)-8-(metilamino)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4101	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4102	CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4103	CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4104	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4105	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(oxetan-3-ilmetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4106	CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-((S)-1-(tiofen-3-il)propan-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4107	CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-bis((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4108	CIS-8-(dimetilamino)-1,3-bis((1-fluorociclopropil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4109	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4110	CIS-3-((3-aminooxetan-3-il)metil)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_4111	CIS-1-((1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)metil)ciclobutanocarbonitrilo
SC_4112	CIS-3-(8-(dimetilamino)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo
SC_5061	CIS-3-[8-(etilmetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo
SC_5062	CIS-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropionitrilo
SC_5063	CIS-2,2-dimetil-3-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)propionitrilo
SC_5065	CIS-3-[8-(etilmetilamino)-1-metil-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo
SC_5068	CIS-3-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropionitrilo
SC_5075	CIS-3-[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo
SC_5080	TRANS-3-[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo

y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

- Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, “-alquilo C₁-C₄”, “-alquilo C₁-C₆” y cualquier otro residuo de alquilo puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado. Alquilo saturado lineal incluye metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Los ejemplos de alquilo saturado ramificado incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, sec-butilo y terc-butilo. Los ejemplos de alquilo insaturado lineal incluyen, pero no se limitan a, vinilo, propenilo, alilo y propargilo.
- 10 Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, “-alquilo C₁-C₄”, “-alquilo C₁-C₆” y cualquier otro residuo de alquilo puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen, pero no se limitan a, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -

$C(CH_3)_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2C(=O)NH_2$ y $-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)_2$.

- Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, “-alquileo C₁-C₆”, “-alquileo C₁-C₄” y cualquier otro residuo de alquileo puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de alquileo saturado incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2CH(CH_3)-$, $C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$. Los ejemplos de alquileo insaturado incluyen, pero no se limitan a, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$ y $-CH=CH-C\equiv C-$.
- 10 Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, “-alquileo -C₁-C₆”, “-alquileo -C₁-C₄” y cualquier otro residuo de alquileo puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de -alquileo C₁-C₆- sustituido incluyen, pero no se limitan a, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CHOH-$ y $-C(=O)-$.
- 15 Según la invención, los restos pueden estar conectados a través de -alquileo C₁-C₆-, es decir, los restos pueden no estar unidos directamente a la estructura central del compuesto según la fórmula general (I), sino que pueden estar conectados a la estructura central del compuesto según la fórmula general (I) o su periferia a través de un grupo enlazador de -alquileo C₁-C₆-.
- 20 Según la invención, “resto cicloalquilo de 3-12 miembros” significa un resto no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende 3 a 12 átomos de carbono en el anillo, pero ningún heteroátomo en el anillo. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros saturados preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, hidrindano y decalina. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros insaturados preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a,
- 25 ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno. El resto cicloalquilo de 3-12 miembros, que está unido al compuesto según la invención, en su periferia puede estar opcionalmente condensado con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos del anillo de
- 30 los restos condensados no están incluidos en los 3 a 12 átomos del anillo del resto cicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros condensados con restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, octahidro-1*H*-indol, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, octahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina y decahidroquinoxalina, que en cada caso están conectados a través del resto cicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros condensados con restos arilo de 6-14 miembros
- 35 incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y tetralina, que en cada caso están conectados a través del resto cicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros condensados con restos heteroarilo de 5-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, que en cada caso están conectadas a través del resto cicloalquilo de 3-12 miembros.
- 40 Según la invención, el resto cicloalquilo de 3-12 miembros puede estar opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, es decir, el resto cicloalquilo de 3-12 miembros puede no estar unido directamente al compuesto según la fórmula general (I), sino que puede estar conectado al mismo a través de un grupo enlazador de -alquileo C₁-C₆-. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2$ -ciclopropilo, $-CH_2$ -ciclobutilo, $-CH_2$ -ciclopentilo, $-CH_2$ -ciclohexilo, $-CH_2CH_2$ -ciclopropilo, $-CH_2CH_2$ -ciclobutilo, $-CH_2CH_2$ -ciclopentilo y $-CH_2CH_2$ -ciclohexilo.
- 45 Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, el resto cicloalquilo de 3-12 miembros puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros sustituidos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2$ -1-hidroxíciclobutilo.
- 50 Según la invención, “resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros” significa un resto no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende 3 a 12 átomos en el anillo, donde cada ciclo comprende independientemente 1, 2, 3, 4 o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, considerando que el azufre puede estar oxidado (S(=O) o S(=O)₂), considerando que los átomos del anillo restantes son átomos de carbono y considerando que los sistemas bicíclicos o tricíclicos pueden compartir uno o más
- 55 heteroátomos comunes. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros saturados preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, triazolidina, tetrazolidina, oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tiirano, tietano, tetrahidrotiofeno, diazepano, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, morfolina, tiomorfolina. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros insaturados preferidos según la invención incluyen, pero
- 60 no se limitan a, oxazolina, pirazolina, imidazolina, isoxazolina, tiazolina, isotiazolina y dihidropirano. El resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, que está unido al compuesto según la invención, en su periferia puede estar opcionalmente condensado con un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o

polisustituido; y/o con un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos del anillo de los restos condensados no están incluidos en los 3 a 12 átomos del anillo de los restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensados con restos cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, octahidro-1*H*-indol, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, octahidro-2*H*-benzo[b][1,4]-oxazina y decahidroquinoxalina, que en cada caso están conectados a través del resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Un ejemplo de un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensado con un resto arilo de 6-14 miembros incluye, pero no se limita a, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que está conectada a través del resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Un ejemplo de un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensado con un resto heteroarilo de 5-14 miembros incluye, pero no se limita a, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, que está conectada a través del resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros.

Según la invención, el resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede estar opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, es decir, el resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede no estar unido directamente al compuesto según la fórmula general (I), sino que puede estar conectado al mismo a través de un grupo enlazador de -alquileo C₁-C₆-. Dicho grupo enlazador puede estar conectado a un átomo de carbono del anillo o a un heteroátomo del anillo del resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-oxetano, -CH₂-pirrolidina, -CH₂-piperidina, -CH₂-morfolina, -CH₂CH₂-oxetano, -CH₂CH₂-pirrolidina, -CH₂CH₂-piperidina y -CH₂CH₂-morfolina.

Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, el resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros sustituido incluyen, pero no se limitan a, 2-carboxamido-*N*-pirrolidinilo, 3,4-dihidroxi-*N*-pirrolidinilo, 3-hidroxi-*N*-pirimidinilo, 3,4-dihidroxi-*N*-pirimidinilo, 3-oxo-*N*-piperazinilo, dióxido de tetrahidro-2*H*-tiopiranilo y dióxido de tiomorfolinilo.

Según la invención, "resto arilo de 6-14 miembros" significa un resto aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, pero ningún heteroátomo en el anillo. Los ejemplos de restos arilo de 6-14 miembros preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno, antraceno y fenantreno. El resto arilo de 6-14 miembros, que está unido al compuesto según la invención, en su periferia puede estar opcionalmente condensado con un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos del anillo de los restos condensados no están incluidos en los 6 a 14 átomos de carbono del anillo de los restos heterocicloalquilo de 6-14 miembros. Los ejemplos de restos arilo de 6-14 miembros condensados con restos cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y tetralina, que en cada caso están conectados a través del resto arilo de 6-14 miembros. Un ejemplo de un resto arilo de 6-14 miembros condensada con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluye, pero no se limita a, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que está conectada a través del resto arilo de 6-14 miembros. Los ejemplos de restos arilo de 6-14 miembros condensados con restos heteroarilo de 5-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, quinolina, isoquinolina, fenazina y fenoxacina, que en cada caso están conectadas a través del resto arilo de 6-14 miembros.

Según la invención, el resto arilo de 6-14 miembros puede estar opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, es decir, el resto arilo de 6-14 miembros puede no estar unido directamente al compuesto según la fórmula general (I), sino que puede estar conectado al mismo a través de un grupo enlazador de -C₁-C₆-. Dicho grupo enlazador puede estar conectado a un átomo de carbono del anillo o a un heteroátomo del anillo del resto arilo de 6-14 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅ y -CH=CH-C₆H₅.

Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, el resto arilo de 6-14 miembros puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de restos arilo de 6-14 miembros sustituidos incluyen, pero no se limitan a, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo y 3-metoxifenilo.

Según la invención, "resto heteroarilo de 5-14 miembros" significa un resto aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende 6 a 14 átomos en el anillo, donde cada ciclo comprende independientemente 1, 2, 3, 4 o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, considerando que los átomos del anillo restantes son átomos de carbono y considerando que los sistemas bicíclicos o tricíclicos pueden compartir uno o más heteroátomos comunes. Los ejemplos de restos heteroarilo de 5-14 miembros preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indolicina, 9*H*-quinolicina, 1,8-naftiridina, purina, imidazo[1,2-*a*]pirazina y pteridina. El resto heteroarilo de 5-14 miembros, que está unido al compuesto según la invención, en su periferia puede estar opcionalmente condensado con un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros,

saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos del anillo de los restos condensados no están incluidos en los 6 a 14 átomos de carbono del anillo de los restos heterocicloalquilo de 6-14 miembros. Los ejemplos de restos heteroarilo de 5-14 miembros condensados con restos cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina y 5,6,7,8-tetrahydroquinazolina, que en cada caso están conectadas a través del resto heteroarilo de 5-14 miembros. Un ejemplo de un resto heteroarilo de 5-14 miembros condensado con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluye, pero no se limita a, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, que está conectada a través del resto heteroarilo de 5-14 miembros. Los ejemplos de restos heteroarilo de 5-14 miembros condensados con restos arilo de 6-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, quinolina, isoquinolina, fenazina y fenoxacina, que en cada caso están conectadas a través del resto heteroarilo de 5-14 miembros.

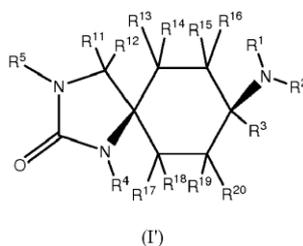
Según la invención, el resto heteroarilo de 5-14 miembros puede estar opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, es decir, el resto heteroarilo de 5-14 miembros puede no estar unido directamente al compuesto según la fórmula general (I), sino que puede estar conectado al mismo a través de un grupo enlazador de -alquileo C₁-C₆-.

15 Dicho grupo enlazador puede estar conectado a un átomo de carbono del anillo o a un heteroátomo del anillo del resto heteroarilo de 5-14 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-oxazol, -CH₂-isoxazol, -CH₂-imidazol, -CH₂-piridina, -CH₂-pirimidina, -CH₂-piridazina, -CH₂CH₂-oxazol, -CH₂CH₂-isoxazol, -CH₂CH₂-imidazol, -CH₂CH₂-piridina, -CH₂CH₂-pirimidina y -CH₂CH₂-piridazina.

20 Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, el resto heteroarilo de 5-14 miembros puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de restos heteroarilo de 5-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxi-4-piridinilo, 2-metoxi-5-piridinilo, 3-metoxi-4-piridinilo, 3-metoxi-6-piridinilo, 4-metoxi-2-piridinilo, 2-metilsulfonyl-5-piridinilo, 3-metilsulfonyl-6-piridinilo, 3-metoxi-6-piridazinilo, 2-nitrilo-5-pirimidinilo, 4-hidroxi-2-pirimidinilo, 4-metoxipirimidinilo y 2-metoxi-6-pirazinilo.

25

Preferiblemente, los compuestos según la invención tienen una estructura según la fórmula general (I')

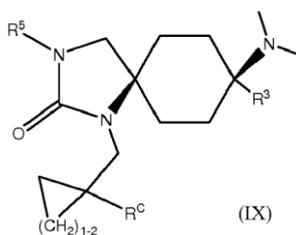


30 donde R¹ a R⁵, R^{1°} a R^{2°} se definen como anteriormente, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

En una realización preferida, el exceso del así denominado isómero cis es al menos 50 % de, más preferiblemente al menos 75 % de, aún más preferiblemente al menos 90 % de, lo más preferiblemente al menos 95 % de y en particular al menos 99 % de.

35

Preferiblemente, los compuestos según la invención tienen una estructura según la fórmula general (IX)



40 donde

R^C significa -H u -OH;

R³ significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

45

R⁵ significa

alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o monosustituido con -OH, -CN, -NH₂, -NHC(=O)-alquilo

C₁-C₄, -NHS(=O)₂-alquilo C₁-C₄ o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; o

heterocicloalquilo de 3-6 miembros, saturado, no sustituido o sustituido con -OH; donde dicho heterocicloalquilo de 3-6 miembros está opcionalmente conectado a través de -CH₂- o -(CH₂)₂-;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 3-6 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetaniolo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo.

10 En una realización preferida, los compuestos según la invención están en forma de las bases libres.

En otra realización preferida, los compuestos según la invención están en forma de las sales fisiológicamente aceptables.

15 A efectos de la descripción, se debe entender que una "sal" es cualquier forma del compuesto en la que este asume una forma iónica o está cargado y acoplado con un ion opuesto (un catión o anión) o está en solución. También se debe entender que el término significa complejos del compuesto con otras moléculas e iones, en particular complejos que están asociados a través de interacciones iónicas. Las sales preferidas son fisiológicamente aceptables, en particular sales fisiológicamente aceptables con aniones o ácidos o también una sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable.

20 Las sales fisiológicamente aceptables con aniones o ácidos son sales del compuesto particular en cuestión con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de ácidos particulares incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido acético.

30 La invención también incluye isómeros isotópicos de un compuesto según la invención, donde al menos un átomo de los compuestos está sustituido por un isótopo del átomo correspondiente que es diferente del isótopo presente predominantemente en la naturaleza, así como cualquier mezcla de isómeros isotópicos de tal compuesto. Los isótopos preferidos son ²H (deuterio), ³H (tritio) ¹³C y ¹⁴C.

Ciertos compuestos según la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores de opioides (mu, delta, kappa, NOP/ORL-1) indistintamente central o periféricamente, o ambas. La respuesta farmacodinámica se puede atribuir al compuesto que indistintamente estimula (agoniza) o inhibe (antagoniza) uno o más receptores. Ciertos compuestos según la invención pueden antagonizar un receptor de opioides y a la vez agonizar uno o más receptores distintos. Los compuestos según la invención que tienen actividad agonista pueden ser agonistas completos o agonistas parciales.

40 Como se emplea en esta solicitud, los compuestos que se unen a los receptores e imitan los efectos reguladores de los ligandos endógenos se definen como "agonistas". Los compuestos que se unen a un receptor, pero no producen ningún efecto regulador, sino que bloquean la fijación de los ligandos al receptor, se definen como "antagonistas".

45 En ciertas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas en los receptores de opioides mu (MOP) y/o opioides kappa (KOP) y/o opioides delta (DOP) y/o opioides de nociceptina (NOP/ORL-1).

Los compuestos según la invención se unen potentemente a los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.

50 Los compuestos según la invención pueden ser moduladores en los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP y, por lo tanto, los compuestos según la invención se pueden usar/administrar para tratar, mejorar o prevenir el dolor.

En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas de uno o más receptores de opioides. En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas de los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.

55 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son antagonistas de uno o más receptores de opioides. En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son antagonistas de los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.

60 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen ambas, (i) actividad agonista en el receptor NOP y (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.

En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen ambas, (i) actividad agonista en el receptor NOP y (ii) actividad antagonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.

5 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen ambas, (i) actividad antagonista en el receptor NOP y (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.

En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen ambas, (i) actividad antagonista en el receptor NOP y (ii) actividad antagonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.

10 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP;

15

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor DOP;

20 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP; o

25

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.

30 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada en el receptor NOP, así como en el receptor MOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP;

35

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP;

40 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

- se pueden considerar panagonistas de opioides, es decir, tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

45

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP;

50 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, pero actividad no significativa en el receptor DOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.

55 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada en el receptor NOP, así como en el receptor KOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

60 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad

agonista en el receptor MOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

5

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP;

10 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor DOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.

15 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada en el receptor NOP, así como en el receptor DOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

20 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP;

25 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP.

30

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor KOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

35 - tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP;

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor NOP;

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor DOP;

40

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor NOP;

45 - tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como tienen actividad no significativa en el receptor NOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.

50 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista en el receptor MOP, actividad agonista en el receptor KOP y actividad antagonista en el receptor DOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

55 - tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad antagonista en el receptor DOP;

- tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad antagonista en el receptor DOP, así como actividad agonista en el receptor NOP;

60

- tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad antagonista en el receptor DOP, así como actividad antagonista en el receptor NOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad antagonista en el receptor DOP y actividad no significativa en el receptor NOP.

5 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP;

10

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor DOP;

15 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP; o

20

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad antagonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención

25 - tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP;

30 - tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP;

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor DOP;

35 - tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como no actividad significativa en el receptor KOP;

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP; o

40 - tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención

45 - tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

50 - tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP;

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP; o

55

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP.

A efectos de la memoria descriptiva, "actividad no significativa" significa que la actividad (agonista/antagonista) del compuesto determinado en este receptor es inferior por un factor de 1000 o más en comparación con su actividad (agonista/antagonista) en uno o más de los demás receptores de opioides.

60

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos según la invención como medicamentos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento del dolor. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad analgésica de un compuesto según la invención a un sujeto con necesidad de la misma, preferiblemente a un ser humano. El dolor es preferiblemente agudo o crónico. El dolor es preferiblemente nociceptivo o neuropático.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos según la invención para uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, trastornos neuroinflamatorios, trastornos neuropsiquiátricos y abuso/dependencia de sustancias. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar uno cualquiera de los trastornos, enfermedades o afecciones mencionados anteriormente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención a un sujeto con necesidad de la misma, preferiblemente a un ser humano.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un vehículo fisiológicamente aceptable y al menos un compuesto según la invención.

Preferiblemente, la composición según la invención es sólida, líquida o pastosa; y/o contiene el compuesto según la invención en una cantidad de 0,001 a 99 % en peso, preferiblemente de 1,0 a 70 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica según la invención puede contener opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares y/o opcionalmente principios activos adicionales adecuados.

Los ejemplos de vehículos, aditivos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables son cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. Estas sustancias son conocidas por el experto en la materia (véase H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf).

La composición farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de preferiblemente de 0,001 a 99 % en peso, más preferiblemente de 0,1 a 90 % en peso, aún más preferiblemente de 0,5 a 80 % en peso, lo más preferiblemente de 1,0 a 70 % en peso y en particular de 2,5 a 60 % en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención es preferiblemente para administración sistémica, tópica o local, preferiblemente para administración por vía oral.

Otro aspecto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica que contiene la composición farmacéutica según la invención.

En una realización preferida de la invención, la formulación farmacéutica según la invención se produce para administración dos veces al día, para administración una vez al día o para administración menos frecuente de una vez al día. La administración es preferiblemente sistémica, en particular oral.

La formulación farmacéutica según la invención se puede administrar, por ejemplo, como una formulación líquida en forma de soluciones de inyección, gotas o zumos, o como una formulación semisólida en forma de gránulos, comprimidos, pastillas, parches, cápsulas, apósitos/apósitos pulverizables o aerosoles. La elección de sustancias auxiliares, etc., y las cantidades de las mismas que se van a usar dependen de si la forma de administración va a ser por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, a la piel, la mucosa o en los ojos.

Las formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, gránulos, gotas, zumos y jarabes son adecuadas para administración por vía oral, y las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y los aerosoles son adecuados para administración por vía parenteral, tópica e inhalatoria. Los compuestos según la invención de absorción lenta, en forma disuelta o en un apósito, opcionalmente con la adición de agentes que favorecen la penetración a través de la piel, son preparaciones adecuadas para administración por vía percutánea.

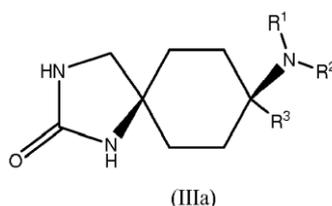
La cantidad de los compuestos según la invención que se va a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente, se administran de 0,00005 mg/kg a 50 mg/kg, preferiblemente de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg, de al menos un compuesto según la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención. Los procedimientos adecuados para la síntesis de los compuestos según la invención, en principio, son conocidos por el experto en la materia.

5 Las rutas de síntesis preferidas se describen a continuación.

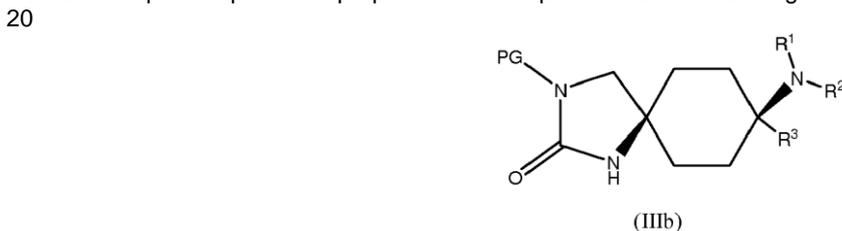
Los compuestos según la invención se pueden obtener a través de diferentes rutas de síntesis. En función de la ruta de síntesis, se preparan diferentes productos intermedios y, posteriormente, se hacen reaccionar adicionalmente.

10 En una realización preferida de la invención, la síntesis de los compuestos según la invención se realiza a través de una ruta de síntesis que comprende la preparación de un producto intermedio según la fórmula general (IIIa):



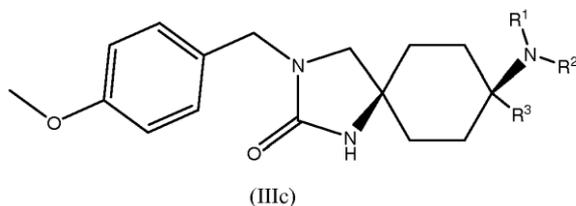
15 donde R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente.

En otra realización preferida, la síntesis de los compuestos según la invención se realiza a través de una ruta de síntesis que comprende la preparación de un producto intermedio según la fórmula general (IIIb):



donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente y PG es un grupo protector.

25 Preferiblemente, el grupo protector es -p-metoxibencilo. Por lo tanto, en otra realización preferida, la síntesis de los compuestos según la invención se realiza a través de una ruta de síntesis que comprende la preparación de un producto intermedio según la fórmula general (IIIc):



30 donde R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente.

Como ya se indicó, en la fórmula general (IIIc), el resto -p-metoxibencilo representa un grupo protector que se puede escindir en el curso de la ruta de síntesis.

35 En otra realización preferida, la síntesis de los compuestos según la invención se realiza a través de una ruta de síntesis que comprende la preparación de

- 40 - un producto intermedio según la fórmula general (IIIa) y según la fórmula general (IIIb); o
- un producto intermedio según la fórmula general (IIIa) y según la fórmula general (IIIc); o

- un producto intermedio según la fórmula general (IIIb) y según la fórmula general (IIIc); o

- un producto intermedio según la fórmula general (IIIa), según la fórmula general (IIIb) y según la fórmula general (IIIc).

5

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención, pero no se deben interpretar como limitantes de su alcance.

Ejemplos

10

“TA” significa temperatura ambiente (23 ± 7 °C), “M” es indicativo de concentración en mol/l, “ac.” significa acuoso/a, “sat.” significa saturado/a, “sol”. significa solución, “conc.” significa concentrado/a.

Abreviaturas adicionales:

15

salmuera solución acuosa saturada de cloruro de sodio

CC cromatografía en columna

cHex ciclohexano

DCM diclorometano

20

DIPEA N,N-diisopropiletilamina

DMF N,N-dimetilformamida

Et etil

éter dietil éter

AE acetato de etilo

25

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

h hora(s)

H₂O agua

HATU hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

30

LDA diisopropilamida de litio

Me metilo

m/z relación masa a carga

MeOH metanol

MeCN acetonitrilo

35

min minutos

EM espectrometría de masas

NBS N-bromosuccinimida

NEt₃ trietilamina

EP éter de petróleo (60-80 °C)

40

MR mezcla de reacción

TA temperatura ambiente

T3P 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido

tBME metil terc-butil éter

THF tetrahidrofurano

45

v/v volumen a volumen

p/p peso a peso

Los rendimientos de los compuestos preparados no se optimizaron. Todas las temperaturas están sin corregir.

50 Todos los materiales de partida, que no se describen explícitamente, estaban indistintamente disponibles comercialmente (los detalles de proveedores tales como, por ejemplo, Acros, Aldrich, Bachem, Butt park, Enamine, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, etc., se puede encontrar en la base de datos de productos químicos disponibles de MDL Symyx®, San Ramón, EE. UU., o en la base de datos de la ACS SciFinder®, Washington DC, EE. UU., respectivamente, por ejemplo) o su síntesis ya ha sido descrita con precisión en la bibliografía

55 especializada (las directrices experimentales se pueden encontrar en la base de datos de Elsevier Reaxys®, Ámsterdam, NL, o la base de datos de la ACS SciFinder®, Washington DC, EE. UU., por ejemplo) o se pueden preparar usando los métodos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Las relaciones de mezcla de los disolventes o eluyentes para cromatografía se especifican en v/v.

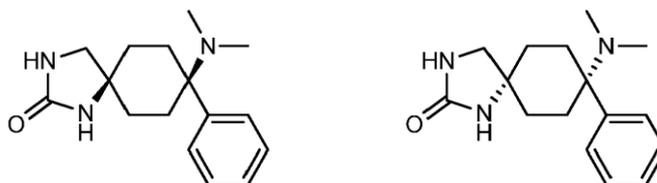
60

Todos los productos intermedios y compuestos ejemplares se caracterizaron analíticamente mediante espectrometría de masas (EM, m/z para [M+H]⁺). Además, se llevó a cabo espectroscopía de RMN ¹H y ¹³C para todos los compuestos

ejemplares y productos intermedios seleccionados.

Observación relativa a la estereoquímica

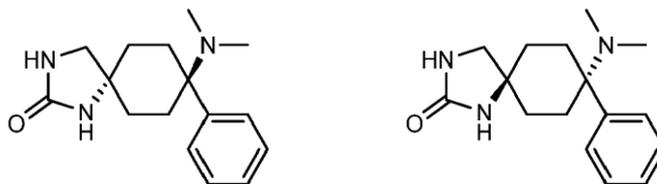
- 5 CIS se refiere a la configuración relativa de los compuestos descritos en esta solicitud en la que ambos átomos de nitrógeno están dibujados en la misma cara del anillo de ciclohexano, como se describe en la estructura ejemplar siguiente. Son posibles dos representaciones:



Configuración CIS

10

TRANS se refiere a compuestos en los que ambos átomos de nitrógeno están en caras opuestas del anillo de ciclohexano, como se describe en la estructura ejemplar siguiente. Son posibles dos representaciones:

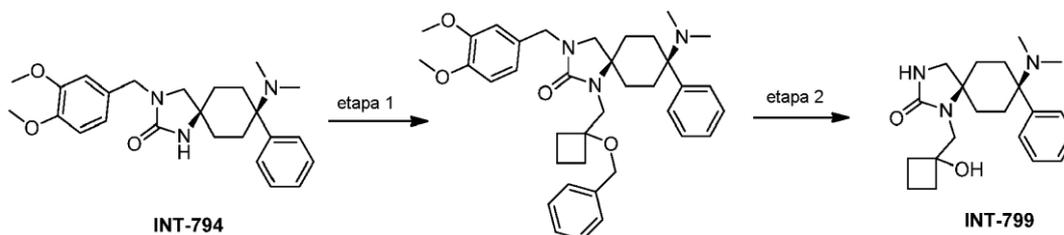


Configuración TRANS

15

Síntesis de productos intermedios

Síntesis de INT-799: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



20

Etap 1: **CIS-1-((1-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**

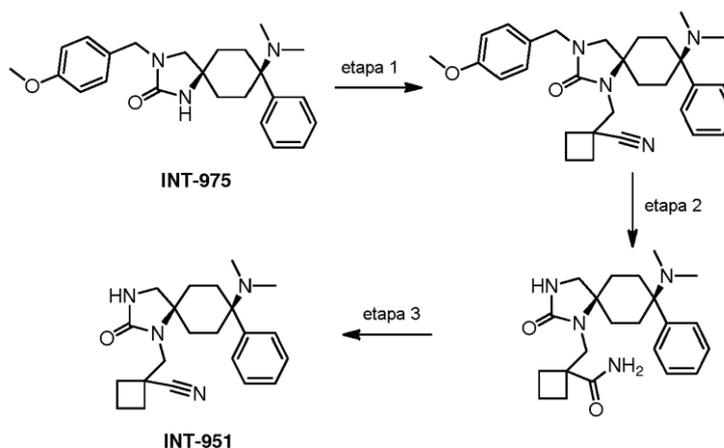
- 25 Se añadió NaOH (1,42 g, 35,5 mmol) a una solución de CIS-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-794**) (3 g, 7,09 mmol) en DMSO (90 mL) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Se añadió ((1-(bromometil)ciclobutoxi)metil)benzene (5,4 g, 21,3 mmol) y se continuó la agitación durante 2 días a 80 °C. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con dietil éter (4 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados
- 30 se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 65-70 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 2,5 g (59 %) de CIS-1-((1-benciloxi)ciclobutil)metil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,8).

35 **Etap** 2: **CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**

Se añadió TFA (12 mL) a CIS-1-((1-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (2,5 g, 4,18 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 6 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CL-EM. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. (hasta pH 10) y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 5 % de MeOH en DCM como eluyente) para proporcionar 500 mg (33 %) de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-799**) (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,5). [M+H]⁺ 358,2

10

Síntesis de INT-951: CIS-1-[(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil]ciclobutano-1-carbonitrilo



15

Etapa 1: 1-((CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarbonitrilo

Se añadió NaH (50 % en aceite mineral) (2,44 g, 50,89 mmol) a una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (5 g, 12,72 mmol) en DMF (100 mL) a 0 °C poco a poco a lo largo de 10 min. Se añadió gota a gota 1-(bromometil)ciclobutanocarbonitrilo (4,4 g, 25,44 mmol) a lo largo de 10 minutos a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 3 h, a continuación se inactivó con agua y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5 g (brutos) de 1-((CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarbonitrilo como un líquido marrón pastoso. El material se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 2: 1-((CIS-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarboxamida

Se añadió TFA (100 mL) a 1-((CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarbonitrilo (5 g, 10,28 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. (hasta pH 10) y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,5 g (brutos) de 1-((CIS-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarboxamida. El material se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

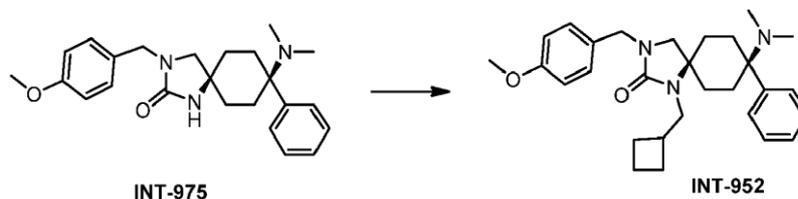
35

Etapa 3: 1-((cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarbonitrilo

Se añadió cloruro de tionilo (35 mL) a 1-((cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarboxamida (3,5 g, 9,11 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. (hasta pH 10) y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,3 g (34 % después de tres etapas) de CIS-1-[(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil]ciclobutano-1-carbonitrilo (**INT-951**). [M+H]⁺ 367,2.

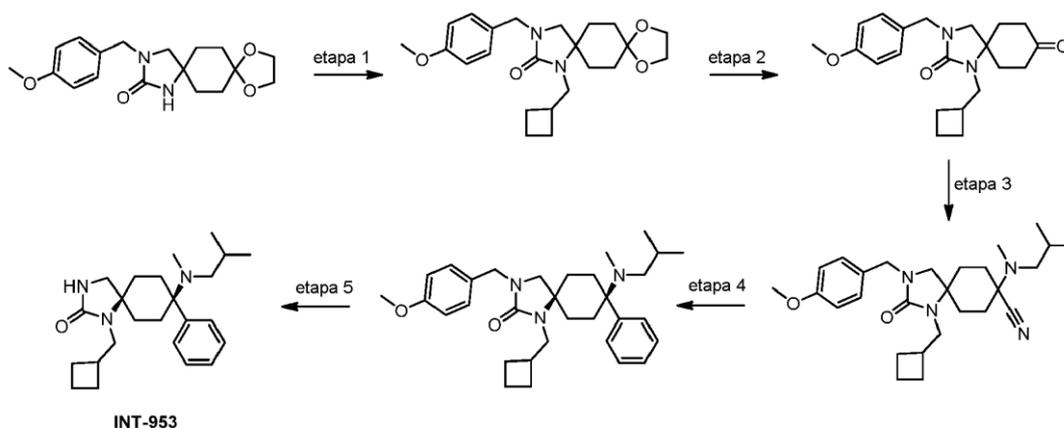
45

Síntesis de INT-952: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-

diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- 5 A una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (10 g, 25 mmol) en THF (500 mL) se añadió KOtBu (7,1 g, 63 mmol) a 50 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, se añadió bromuro de ciclobutilmetilo (11,3 g, 76 mmol) en una porción y se continuó la agitación a reflujo durante 12 h. Se volvió a añadir KOtBu (7,1 g) y bromuro de ciclobutilmetilo (11,3 g). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara otras 2 h a reflujo, a continuación se enfrió a TA, se diluyó con agua (150 mL) y se dividieron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice usando una mezcla de DCM/MeOH (19/1 v/v). El filtrado se concentró al vacío y el sólido resultante se recrystalizó de etanol caliente para producir 7,8 g de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-952**). [M+H]⁺ 461,3.

- 15 **Síntesis de INT-953: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(metil-(2-metilpropil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**



20

Etapa 1: 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-9,12-dioxa-1,3-diazadiespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona

- A una solución agitada de 3-(4-metoxibencil)-9,12-dioxa-1,3-diazadiespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (4 g, 12,04 mmol) en DMF anhidro (60 mL) se añadió NaH (1,38 g, dispersión de 60 % en aceite, 36,14 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se añadió gota a gota bromometilciclobutano (3 mL, 26,5 mmol) y se continuó la agitación durante 50 h. El análisis mediante CCF demostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro, EtOAc-éter de petróleo (2:8)) para proporcionar 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-9,12-dioxa-1,3-diazadiespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (2,4 g, 50 %, sólido blanco). Sistema de CCF: EtOAc-éter de pet. (6:4); R_f = 0,48.

Etapa 2: 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona

- 35 A una solución agitada de 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-9,12-dioxa-1,3-diazadiespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (1 g, 2,5 mmol) en MeOH (7 mL) se añadió 10 % de HCl ac. (8 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. El análisis mediante CCF demostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, EtOAc-éter de petróleo (1:3)→(3:7)) para proporcionar 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona (650 mg, 73 %, aceite viscoso incoloro). Sistema de CCF: EtOAc-éter de pet. (6:4); R_f = 0,40.

40

Etapa 3: 1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

5 A una solución agitada de N-isobutil-N-metilamina (1,34 mL, 11,23 mmol) y MeOH/H₂O (8 mL, 1:1, v/v) se añadió HCl ac. 4 N (1,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C (baño de hielo). Se añadió una solución de 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona (1 g, 2,80 mmol) en MeOH (7 mL) y KCN (548 mg, 8,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 20 h. El análisis mediante CCF demostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL),
 10 la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,3 g, aceite amarillo viscoso). Sistema de CCF: EtOAc-éter de pet. (1:1); R_f = 0,45. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 4: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

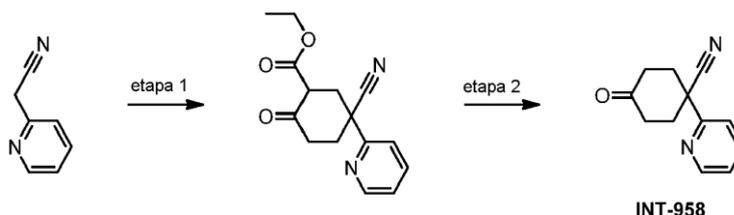
Un matraz de fondo redondo que contenía 1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,3 g, 2,81 mmol) se enfrió en un baño de hielo (~0 °C) y se añadió lentamente
 20 una solución de bromuro de fenilmagnesio (26 mL, ~2 M en THF) a 0 °C-5 °C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, a continuación se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (25 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso amarillo pálido. Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, eluyente: EtOAc-éter de petróleo (15:85)→(2:4)) para proporcionar CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-
 25 3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (135 mg, 10 %, sólido blanco). Sistema de CCF: EtOAc-éter de pet. (1:1); R_f = 0,6.

Etapa 5: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(metil-(2-metilpropil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

30 Un matraz de fondo redondo que contenía CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (130 mg, 0,25 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una mezcla de TFA/CH₂Cl₂ (2,6 mL, 1:1, v/v) a 0 °C-5 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 20 h, a continuación se inactivó con NH₃ metanólico (10 mL, ~10 % en MeOH) y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso amarillo pálido. Este residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna
 35 (gel de sílice, malla 230-400, eluyente: MeOH-CHCl₃ (1:99)→(2:98)) para proporcionar CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(metil-(2-metilpropil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-953**) (65 mg, 66 %, sólido blanco). Sistema de CCF: MeOH-CHCl₃ (5:95); R_f = 0,25; [M+H]⁺ 384,3.

Síntesis de INT-958: 4-oxo-1-piridin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo

40

**Etapa 1: 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo**

45 Se añadió KOtBu (57,0 g, 508,4 mmol) a la solución de 2-(piridin-2-il)acetronitrilo (50,0 g, 423,7 mmol) y acrilato de etilo (89,0 g, 889,8 mmol) en THF (500 mL) a 0 °C y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 68,0 g (60 %; brutos) de 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo como un líquido marrón (sistema de CCF: 50 % de acetato de etilo en éter de
 50 petróleo; R_f: 0,65).

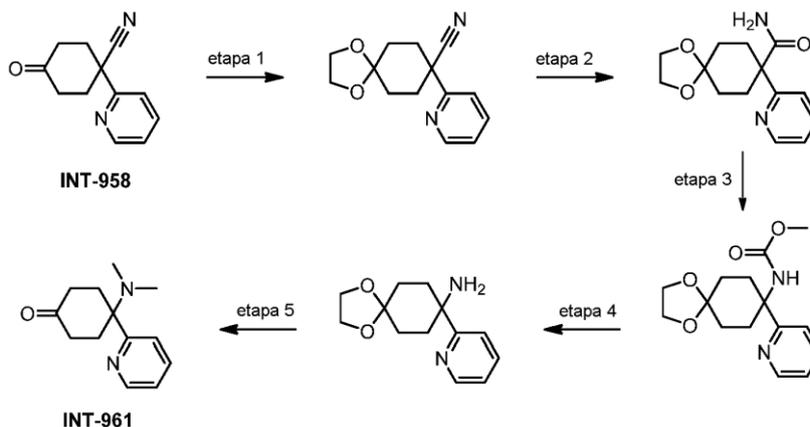
Etapa 2: 4-oxo-1-piridin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo

Se añadió una solución de 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo (68,0 g, 250,0 mmol) a una
 55 mezcla de HCl ac. conc. y ácido acético glacial (170 mL/510 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C

durante 16 h. Se evaporaron todos los volátiles a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 44,0 g (88 %) de 4-oxo-1-piridin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo **INT-958** como un sólido marrón (sistema de CCF: 50 % de acetato de etilo en éter de pet.; Rf: 0,45). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201,1.

5

Síntesis de INT-961: 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexan-1-ona



10 Etapa 1: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

Una solución de 4-oxo-1-piridin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo (**INT-958**) (44,0 g, 220,0 mmol), etilenglicol (27,0 g, 440,0 mmol) y PTSA (4,2 g, 22,0 mmol) en tolueno (450 mL) se calentó a 120 °C durante 16 h usando el aparato Dean Stark. Se evaporaron todos los volátiles a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 45,0 g (85 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo como un sólido marrón claro (sistema de CCF: 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo; Rf: 0,55).

15

Etapa 2: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida

20

Se añadió carbonato de potasio (50,0 g, 368,84 mmol) y 30 % de H_2O_2 ac. (210,0 mL, 1844,2 mmol) a la solución de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (45,0 g, 184,42 mmol) en DMSO (450 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,5 L) y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se separó mediante filtración, se lavó con agua, éter de petróleo y se secó a presión reducida para obtener 32,0 g (66 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida como un sólido blanco. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,35).

25

Etapa 3: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo

Una mezcla de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida (25,0 g, 95,41 mmol), hipoclorito de sodio (5 % en peso de solución acuosa, 700 mL, 477,09 mmol) y $\text{KF}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$ (125,0 g) en metanol (500 mL) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el residuo sólido se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 18,0 g (66 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo como un sólido marrón claro. (Sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,52).

30

35

Etapa 4: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

Una suspensión de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo (18,0 g, 61,64 mmol) en 10 % en peso de NaOH ac. (200 mL) se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, el residuo sólido se lavó con agua y el filtrado combinado se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 12,5 g (88 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina como un semisólido marrón claro. (Sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,22).

40

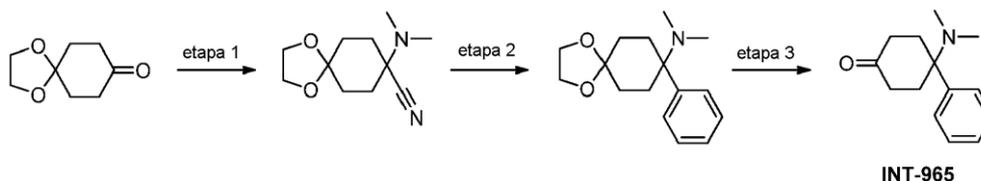
45

Etapa 5: 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexan-1-ona

Se añadió poco a poco cianoborohidruro de sodio (13,7 g, 0,213 mol) a una solución de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (12,5 g, 53,418 mmol) y 35 % en peso de formaldehído ac. (45 mL, 0,534 mol) en acetonitrilo (130 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 10,5 g (72 %) de 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexan-1-ona (**INT-961**) como un sólido marrón claro. (Sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; R_f: 0,32). [M+H]⁺ 219,1.

Síntesis de INT-965: 4-dimetilamino-4-fenilciclohexan-1-ona

10



Etapa 1: 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

15 Se añadió clorhidrato de dimetilamina (52 g, 0,645 mol) a la solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (35 g, 0,224 mmol) en MeOH (35 mL) a TA en atmósfera de argón. La solución se agitó durante 10 min y se añadió secuencialmente 40 % en peso de dimetilamina ac. (280 mL, 2,5 mol) y KCN (32 g, 0,492 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a TA, a continuación se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 44 g de 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (93 %) como un sólido blanco.

Etapa 2: N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina

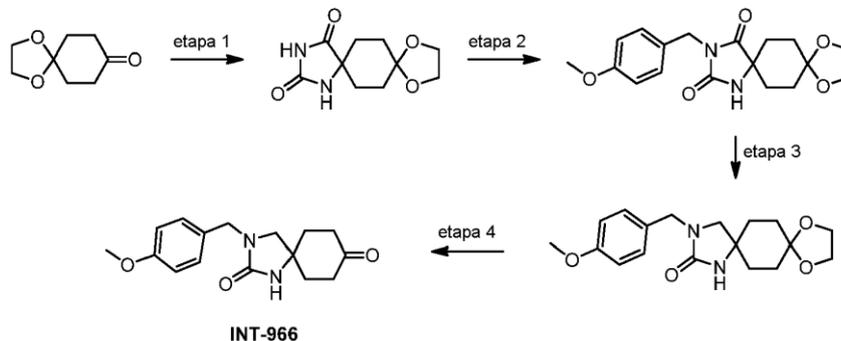
25 Se añadió 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (35 g, 0,167 mol) en THF (350 mL) a la solución de bromuro de fenilmagnesio 3 M en diel éter (556 mL, 1,67 mol) gota a gota a -10 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h de -10 °C a 0 °C y a continuación a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (1 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 600 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 60 g de N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina como un líquido.

30

Etapa 3: 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona

Una solución de N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (32 g, 0,123 mol) en HCl ac. 6 N (320 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. 35 La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 150 mL). La capa acuosa se basificó a pH 10 con NaOH sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 7 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexan-1-ona (**INT-965**) (25 % a lo largo de 2 etapas) como un sólido marrón. [M+H]⁺ 218,1.

40 Síntesis de INT-966: 3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona



Etapa 1: 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecano-1,3-diona

45

Se añadió KCN (93,8 g, 1441,6 mmol) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (271,8 g, 1729,9 mmol) a la solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (150 g, 961 mmol) en MeOH:H₂O (1:1 v/v) (1,92 L) a TA en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, el sólido precipitado se retiró mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar 120 g (55 %) de 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecano-1,3-diona. El filtrado se extrajo con DCM (2 x 1,5 L). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 30 g adicionales (14 %) de 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecano-1,3-diona (sistema de CCF: 10 % de metanol en DCM; Rf: 0,4).

10 Etapa 2: 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecano-1,3-diona

Se añadió Cs₂CO₃ (258,7 g, 796,1 mmol) a la solución de **73a** (150 g, 663,4 mmol) en MeCN (1,5 L) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de bromuro de *p*-metoxibencilo (96 mL, 663,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (1,0 L) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 L). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con dietil éter y pentano y se secó a presión reducida para proporcionar 151 g (65 %) de 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecano-1,3-diona como un sólido blanquecino (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,6).

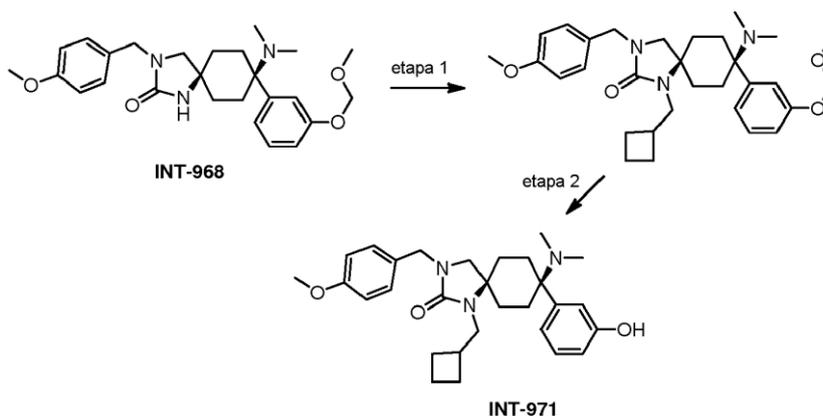
20 Etapa 3: 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecan-3-ona

Se añadió AlCl₃ (144,3 g, 1082,6 mmol) a una solución de LiAlH₄ (2 M en THF) (433 mL, 866,10 mmol) en THF (4,5 L) a 0 °C en atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecano-1,3-diona (150 g, 433,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (500 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 2,0 L). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 120 g (84 %) de 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecan-3-ona como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM, Rf: 0,5).

Etapa 4: 3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona

Una solución de 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecan-3-ona (120 g, 361,03 mmol) en HCl 6 N (2,4 L) se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 2,0 L). La capa acuosa se basificó a pH 10 con 50 % de NaOH ac. y a continuación se extrajo con DCM (2 x 2,0 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 90 g de 3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona (**INT-966**) como un sólido blanquecino (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,4) [M+H]⁺ 289,11.

Síntesis de INT-971: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



45

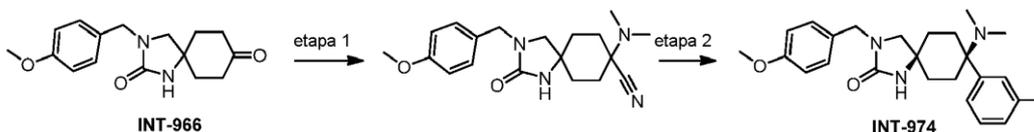
Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

En analogía con el método descrito para la etapa 1 de INT-951, se convirtió CIS-8-dimetilamino-8-[3-(metoximetiloxi)fenil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-968) en CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-(3-(metoximetoxi)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

5 **Etapa 2:** CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se añadió TFA (0,2 mL) a la solución de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-(3-metoxifenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (300 mg, 0,57 mmol) en DCM (1,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante CCF preparativa (3 % de MeOH en DCM como fase móvil) produjo 50 mg (18 %) de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-971) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,20) [M+H]⁺ 478,3.

Síntesis de INT-974: CIS-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



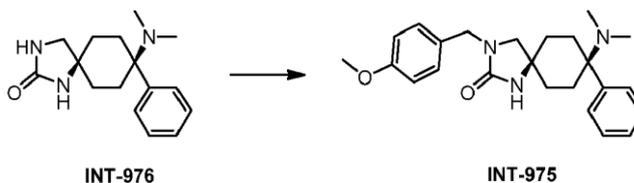
Etapa 1: 8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

Se añadió clorhidrato de dimetilamina (76,4 g, 936,4 mmol) a una solución de 3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona (INT-966) (90 g, 312,13 mmol) en MeOH (180 mL) a TA en atmósfera de argón. La solución se agitó durante 15 min y se añadió secuencialmente 40 % en peso de dimetilamina ac. (780 mL) y KCN (48,76 g, 749,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h y la finalización de la reacción se supervisó mediante RMN. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 L) y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (2 x 2,0 L). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 90 g (85 %) de 8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo como un sólido blanquecino (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,35, 0,30).

Etapa 2: CIS-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

35 Se añadió gota a gota bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (1 M en THF) (220 mL, 219,17 mmol) a una solución de 8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (15 g, 43,83 mmol) en THF (300 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (200 mL) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La reacción se llevó a cabo en 4 lotes (15 g x 2 y 5 g x 2) y los lotes se combinaron para la purificación. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de desorción súbita sobre gel de sílice (malla 230-400) (2 veces) (0-20 % de metanol en DCM como eluyente) y lavado posterior con pentano produjo 5,6 g (11 %) de CIS-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-974) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM en presencia de amoníaco; Rf: 0,1). [M+H]⁺ 412,2.

Síntesis de INT-975: CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

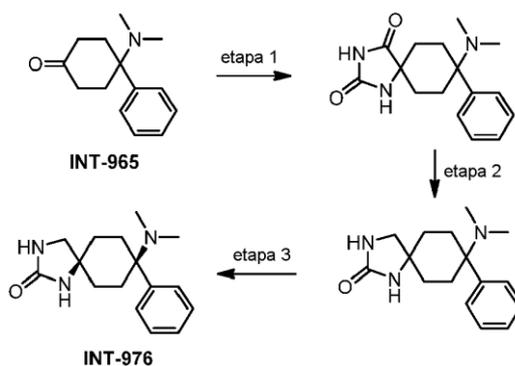


Se añadió KOtBu (1 M en THF) (29,30 mL, 29,30 mmol) a la solución de CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-976) (8,0 g, 29,30 mmol) en THF (160 mL) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió bromuro de 4-metoxibencilo (4,23 mL, 29,30 mmol) y se continuó la

agitación a TA durante 4 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. (150 mL) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. La reacción se llevó a cabo en 2 lotes (8 g x 2) y los lotes se combinaron para la purificación. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de desorción súbita sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en DCM) y lavado posterior con pentano produjo 11 g (47 %) de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) como un sólido blanco. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,2.

Síntesis de INT-976: CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

10



Etapa 1: 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona

15 En un tubo sellado, se suspendió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexan-1-ona (**INT-965**) (2 g, 9,22 mmol) en 40 mL de EtOH/ H_2O (1:1 v/v) a TA en atmósfera de argón. Se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3,62 g, 23,04 mmol) y KCN (0,6 g, 9,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con hielo-agua y se filtró a través de un filtro de vidrio. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (1,8 g, 86 %) como un sólido cristalino blanquecino (CCF: 80 % de EtOAc en hexano; Rf : 0,25).

20

Etapa 2: 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona

Se añadió LiAlH_4 (2 M en THF) (70 mL, 139,4 mmol) a la solución de 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (10 g, 34,8 mmol) en THF/Et₂O (2:1 v/v) (400 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 60 °C. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de Na_2SO_4 (100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 5,7 g (59 %) de 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,3).

30

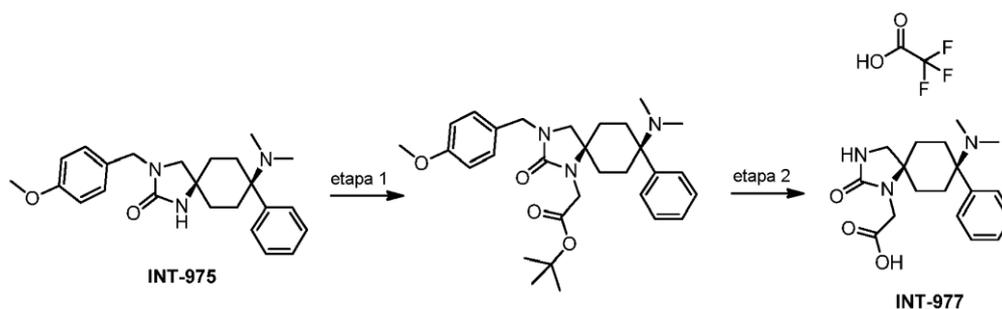
Etapa 3: CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Una mezcla de CIS- y TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (8 g, 29,30 mmol) se purificó mediante CFS quiral preparativa (columna: Chiralcel AS-H, 60 % de CO_2 , 40 % (0,5 % de DEA en MeOH)) para obtener 5 g de CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (**INT-976**) como un sólido blanco. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,2.

35

40

Síntesis de INT-977: ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)acético; sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa 1: éster terc-butílico de ácido CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]acético

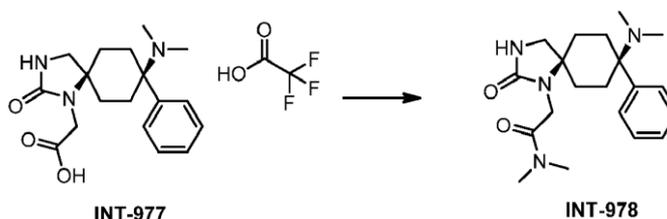
5

Una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (5,0 g, 12,7 mmol) en THF (18 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con solución de LDA (2 M en THF/heptano/éter, 25,4 mL, 50,8 mmol). Se permitió que la mezcla resultante se calentara a TA durante 30 min. La solución se volvió a enfriar a continuación a 0 °C y se añadió bromoacetato de terc-butilo (5,63 mL, 38,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10 TA durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó éster terc-butílico de ácido CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]acético (4,4 g).

15 Etapa 2: sal de ácido trifluoroacético de ácido cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)acético

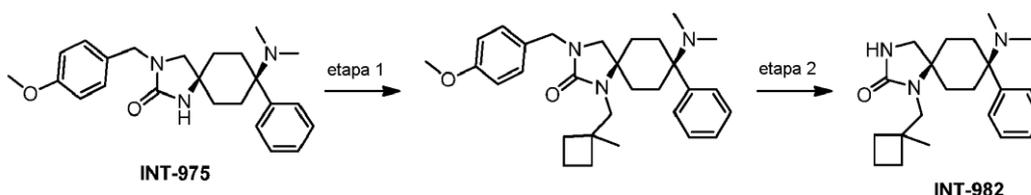
Se disolvió éster terc-butílico de ácido CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]acético (200 mg, 0,4 mmol) en TFA (5 mL) y se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se retiraron todos los volátiles al vacío. El residuo se recogió en THF (1 mL) y se añadió gota a gota a dietil éter (20 mL). El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)acético; sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético (**INT-977**) (119 mg) como un sólido blanco. [M+H]⁺ 332,2.

25 Síntesis de INT-978: CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetilacetamida



Se disolvió sal de ácido trifluoroacético de ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)acético (**INT-977**) (119 mg, 0,35 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió secuencialmente trietilamina (0,21 mL, 1,6 mmol), dimetilamina (0,54 mL, 1,1 mmol) y T3P (0,63 mL, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, a continuación se diluyó con Na₂CO₃ ac. 1 M (5 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para producir CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetilacetamida (**INT-978**) (39 mg) como un sólido blanco. [M+H]⁺ 359,2.

Síntesis de INT-982: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metilciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-1-((1-metilciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

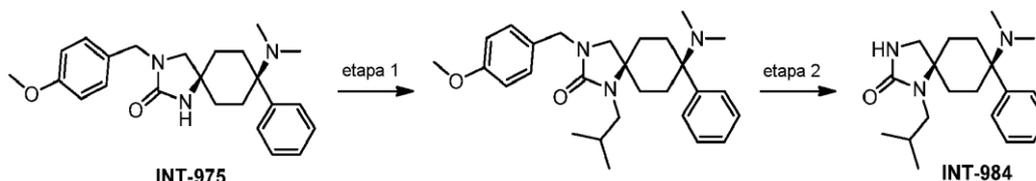
- 5 Una solución de NaOH (2,85 g, 71,2 mmol) en DMSO (25 mL) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (7,00 g, 17,8 mmol) y se continuó la agitación durante 15 min. Se añadió 1-(bromometil)-1-metilciclobutano (8,7 g, 53,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (70 mL), salmuera (100 mL), se secaron
- 10 sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-1-((1-metilciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (6,5 g) como un sólido amarillo claro.

Etapa 2: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metilciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- 15 A la solución de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metilciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (6,66 g, 14,0 mmol) en DCM (65 mL) se añadió TFA (65 mL) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (100 mL) y agua (60 mL) y se basificó con NaOH ac. 2 M a pH 10. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y
- 20 se concentró a presión reducida. La cristalización del residuo de EtOAc proporcionó CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metilciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-982**) (3,41 g) como un sólido blanquecino. [M+H]⁺ 356,3.

Síntesis de INT-984: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

25

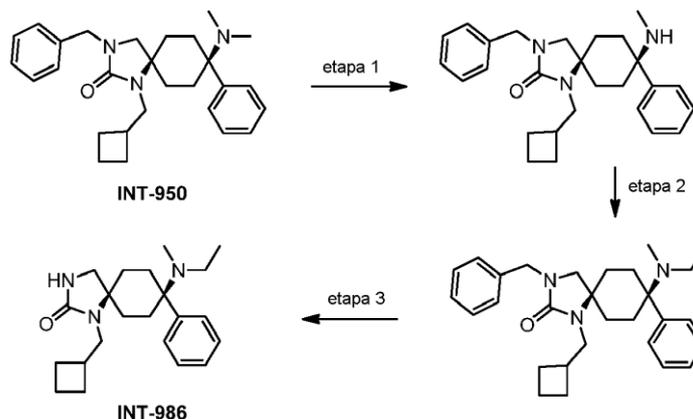
**Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**

- 30 En analogía con el método descrito para la etapa 1 de INT-951, se convirtió CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) en CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

Etapa 2: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

35

En analogía con el método descrito para la etapa 2 de INT-982, se convirtió CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-984**).

40 Síntesis de INT-986: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

diazaespiro[4.5]decan-2-ona

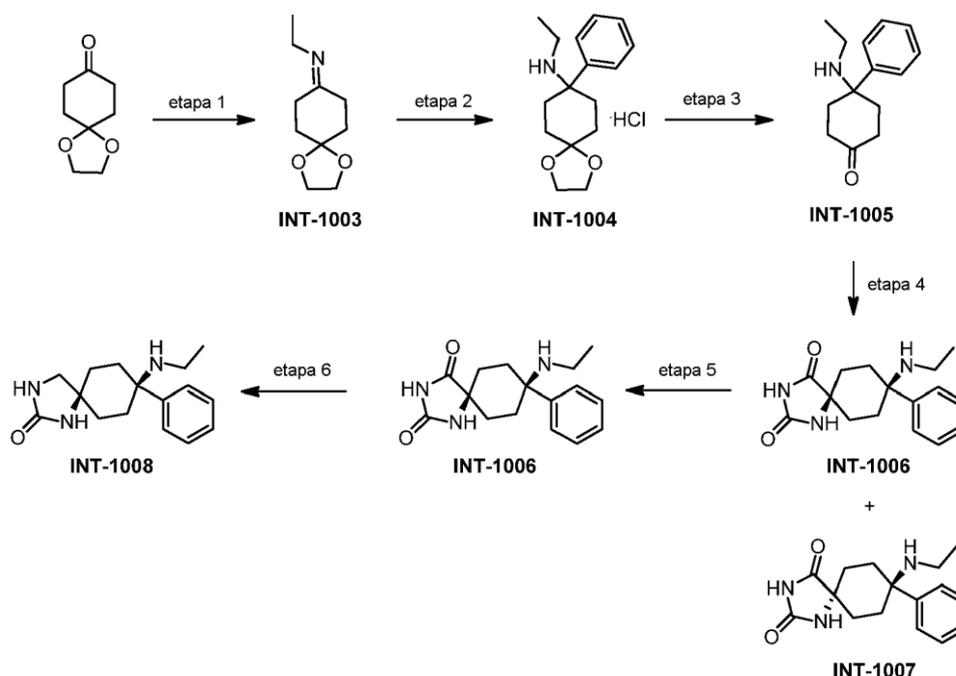
Se suspendió hidróxido de sodio (78,06 mg, 4,0 equiv.) en DMSO (3,5 mL), se agitó durante 10 minutos, se añadió 8-(dimetilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (192,0 mg, 1,0 equiv.), la mezcla de reacción se agitó durante 5 min, seguido de adición de 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-metoxiciclobutil)etilo (416,2 mg, 3,0 equiv.) en DMSO (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo (283 mg de aceite amarillo) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM/EtOH 98/2 a 96/4) para proporcionar 8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, 163 mg (66 %).

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-988)

En analogía con el método descrito para la **etapa 2 de INT-982**, se convirtió CIS-8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en CIS-8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-988**). Masa: m/z 386,3 (M+H)⁺.

Síntesis de INT-1008: CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

20

**Etapa 1 y etapa 2: clorhidrato de etil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina (INT-1004)**

Una mezcla de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (25,0 g, 160,25 mmol, 1,0 eq.) y una solución 2 M de EtNH₂ en THF (200 mL, 2,5 eq., 400,64 mmol) en EtOH (30 mL) se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró en atmósfera de argón, el residuo se diluyó con éter (60 mL) y se añadió una solución de PhLi recién preparada [preparada mediante adición de n-BuLi 2,5 M en THF (70,5 mL, 1,1 eq., 176,27 mmol) a una solución de bromobenceno (27,675 g, 1,1 eq., 176,275 mmol) en éter (100 mL) a -30 °C y se agitó a TA durante 1 h). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h, se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (100 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 350 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etil metil cetona (100 mL) y se añadió cloruro de trimetilsililo (37,5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con acetona, seguida de THF, para obtener clorhidrato de etil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina como un sólido blanquecino. Esta reacción se hizo en 2 lotes de 25 g y el rendimiento se proporciona para 2 lotes combinados. Rendimiento: 18 % (17,1 g, 57,575 mmol). CL-EM: m/z 262,2 (M+H)⁺.

Etapa 3: 4-etilamino-4-fenilciclohexanona (INT-1005)

A una solución de clorhidrato de etil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)amina (10,1 g, 34,0 mmol, 1 eq.) en agua (37,5 mL) se añadió HCl ac. conc. (62,5 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH ac. (pH~14) a 0 °C y se extrajo con DCM (2 x 750 mL). La capa orgánica se lavó con agua (400 mL), salmuera (400 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir 4-etilamino-4-fenilciclohexanona que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Esta reacción se llevó a cabo en otro lote de 15,1 g y el rendimiento se proporciona para 2 lotes combinados. Rendimiento: 92 % (17,0 g, 78,34 mmol).

Etapa 4: mezcla de cis y trans de 8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (INT-1006 e INT-1007)

10

A una solución de 4-etilamino-4-fenilciclohexanona (17 g, 78,341 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (250 mL) y agua (200 mL) se añadió (NH₄)₂CO₃ (18,8 g, 195,85 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Se añadió KCN (5,09 g, 78,341 mmol, 1,0 eq.) y se continuó la agitación a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con agua (250 mL), EtOH (300 mL), hexano (200 mL) y se secó a presión reducida para producir la mezcla de *cis* y *trans* 8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (13,0 g, 45,29 mmol, 58 %) como un sólido blanco. Rendimiento: 58 % (13 g, 45,296 mmol). CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 288,2.

Etapa 5: CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (INT-1006)

20

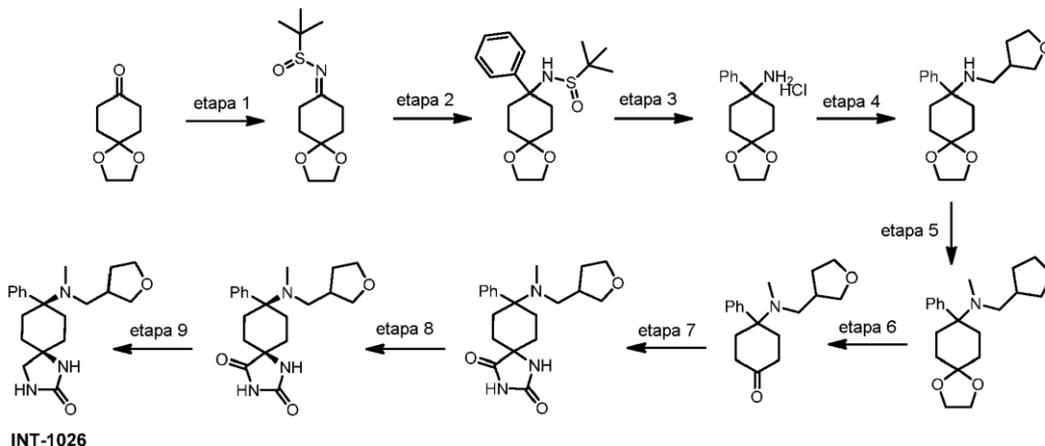
A una solución de mezcla de *cis* y *trans* 8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (12 g) en MeOH-DCM (1:1, 960 mL) se añadió una solución de ácido L-tartárico en MeOH (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y a continuación se mantuvo en el refrigerador durante 16 h. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con MeOH/DCM (1:5, 50 mL) para obtener sal de tartrato de 8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (7,5 g) como un sólido blanco. A este sólido se añadió NaHCO₃ ac. sat. (pH~8) y la mezcla resultante se extrajo con 25 % de MeOH-DCM (2 x 800 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (300 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con 20 % de DCM-hexano y el sólido resultante se secó a presión reducida para proporcionar CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido blanco. Esta etapa se realizó en 2 lotes (12 g y 2,4 g) y el rendimiento se proporciona para 2 lotes combinados. Rendimiento: 31,2 % (5,0 g, 17,421 mmol). CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 288,0.

Etapa 6: CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2-ona (INT-1008)

A una suspensión de LiAlH₄ (793 mg, 20,91 mmol, 3,0 eq.) en THF (15 mL) se añadió una suspensión de CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (2,0 g, 6,97 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na₂SO₄ ac. sat. (20 mL), se agitó a TA durante 1 h y se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo se lavó con 15 % de MeOH-DCM (500 mL). El filtrado combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar producto bruto, que se trituró con 15 % de DCM-hexano para proporcionar CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2-ona (INT-1008) (1,6 g, 5,86 mmol, 84 %) como un sólido blanco. Rendimiento: 84 % (1,6 g, 5,86 mmol). CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 274,2.

Síntesis de INT-1026: CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2-ona

45



Etapa 1: 2-metil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida

Se añadió etóxido de titanio (58,45 g, 256,4 mmol) a una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (20 g, 128,20 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (15,51 g, 128,20 mmol) en THF (200 mL) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó rápidamente mediante adición gota a gota de NaHCO₃ ac. sat. (500 mL) a lo largo de un período de 30 min. El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 10 g (brutos) de 2-metil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida como un sólido blanco (sistema de CCF: 30 % de acetato de etilo en hexano; Rf: 0,30).

10

Etapa 2: 2-metil-N-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propano-2-sulfinamida

Se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 116 mL, 116 mmol) a una solución de 2-metil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida (10 g, 38,61 mmol) en THF (500 mL) a -10 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h de -10 °C a 0 °C. La finalización de la reacción se supervisó mediante CCF. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 mL) a 0 °C y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; 40-60 % de acetato de etilo en hexano) para producir 6,0 g (46 %) de 2-metil-N-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propano-2-sulfinamida como un líquido (sistema de CCF: 70 % de acetato de etilo en hexano; Rf: 0,30).

Etapa 3: clorhidrato de 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

Se añadió solución 2 N de HCl en dietil éter (17,80 mL, 35,60 mmol) a una solución de 2-metil-N-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propano-2-sulfinamida (6,0 g, 17,80 mmol) en DCM (60 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se lavó con dietil éter para producir 3 g (brutos) de clorhidrato de 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina como un sólido marrón (sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,10).

Etapa 4: 8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

Se añadió cianoborohidruro de sodio (2,17 g, 33,45 mmol) a una solución de clorhidrato de 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (3,0 g, 11,15 mmol), tetrahidrofuran-3-carbaldehído (4,46 mL, 22,30 mmol) y ácido acético (0,05 mL) en metanol (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 30 °C y al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. El producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 3 g (brutos) de 8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina como un semisólido (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,22).

Etapa 5: N-metil-8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,76 g, 28,39 mmol) a una solución de 8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (3,0 g, 9,46 mmol), 37 % de formaldehído en agua (7,70 mL, 94,60 mmol) y ácido acético (0,05 mL) en metanol (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. El producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; 5-6 % de MeOH en DCM) para producir 2,50 g (83 %) de N-metil-8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina como un semisólido (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,25).

50

Etapa 6: 4-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona

Se añadió 5 % de ácido sulfúrico en agua (25 mL) a N-metil-8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (2,50 g, 7,55 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 2,0 g (brutos) de 4-metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona como un líquido espeso (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,20).

Etapa 7: 8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

Se suspendió 4-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona (1,50 g, 5,22 mmol) en 30 mL de

EtOH:H₂O (1:1 v/v) a TA en atmósfera de argón. Se añadió (NH₄)₂CO₃ (1,9 g, 13,05 mmol) y KCN (0,34 g, 5,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y el producto orgánico se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 1,0 g (bruto) de 8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido (sistema de CCF: 70 % de acetato de etilo en hexano; Rf: 0,18).

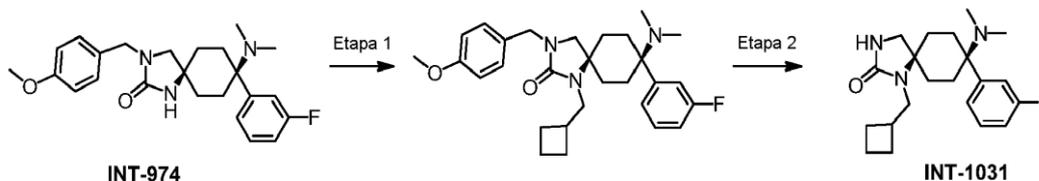
Etapa 8: CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

La mezcla diastereomérica de 8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (1,0 g) se separó mediante CLAR preparativa de fase inversa para proporcionar 400 mg de isómero 1 (CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona), 60 mg de isómero 2 (TRANS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona) y 300 mg de mezcla de ambos isómeros. Condiciones de la CLAR preparativa de fase inversa: fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O/acetronitrilo, columna: X-BRIDGE-C18 (150 x 30), 5 µm, gradiente (T/B%): 0/35, 8/55, 8,1/98, 10/98, 10,1/35, 15 13/35, caudal: 25 mL/min, diluyente: fase móvil + THF.

Etapa 9: CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1026)

Se añadió LiAlH₄ (1 M en THF) (4,48 mL, 4,48 mmol) a una solución de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (isómero-1) (0,4 g, 1,12 mmol) en THF:Et₂O (2:1 v/v, 15 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na₂SO₄ ac. sat. (1000 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; 5-6 % de MeOH en DCM) para producir 0,3 g (78 %) de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1026) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,2). CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 344,2.

Síntesis de INT-1031: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



30

Etapa 1: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

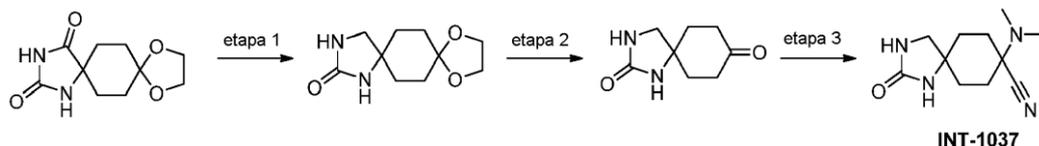
35 En analogía con el método descrito para INT-952, se convirtió CIS-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-974) en CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

Etapa 2: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

40

En analogía con el método descrito para la etapa 2 de INT-982, se convirtió 1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en 1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1031).

45 Síntesis de INT-1037: 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo



50

Etapa 1: 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecan-3-ona

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (2,2 equiv., 292 mmol) en THF (400 mL) y la suspensión se enfrió a 0 °C. Se añadió poco a poco 8-(dimetilamino)-8-(m-tolil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (B, 75 mg, 0,261 mmol) (etapa 1 de

INT-965) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 1,5 h a 0 °C, a continuación durante la noche a TA y a continuación 2 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó cuidadosamente con Na₂SO₄ ac. sat., se añadió EtOAc (400 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h y a continuación se dejó sin agitación durante 2 h a TA. El precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con EtOAc y MeOH. El residuo sólido resultante se suspendió en metanol y se agitó a TA durante la noche. El precipitado se retiró mediante filtración y se desechó. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió minuciosamente en agua (50 mL) a 40 °C, el precipitado se retiró mediante filtración y se secó a presión reducida para producir 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecan-3-ona (11,4 g, 41 %). Masa: m/z 213,2 (M+H)⁺.

10 Etapa 2: 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona

En analogía con el método descrito para la **etapa 3 de INT-1003**, se trató 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradecan-3-ona con HCl ac. conc. para convertirla en 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona. Masa: m/z 169,1 (M+H)⁺.

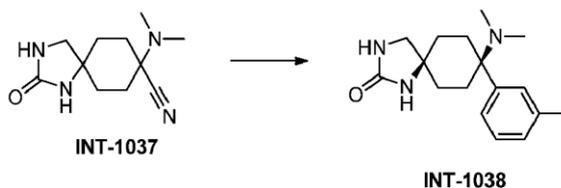
15

Etapa 3: 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (INT-1037)

En analogía con el método descrito para la **etapa 1 de INT-965** se trató 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona con dimetilamina y cianuro de potasio para convertirla en 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (**INT-1037**). Masa: m/z 223,2 (M+H)⁺.

20

Síntesis de INT-1038: CIS-8-(dimetilamino)-8-(m-tolil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

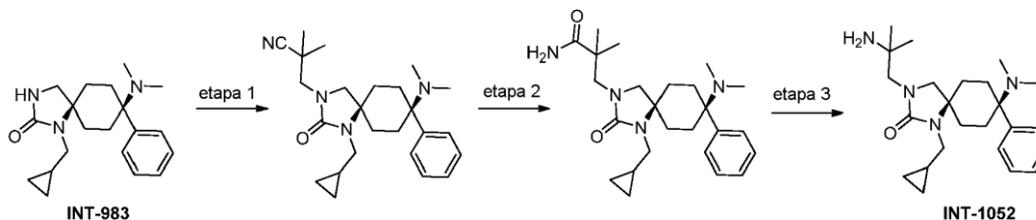


25

A la suspensión de 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (200 mg, 0,90 mmol) en THF (4 mL) a TA se añadió gota a gota bromo(m-tolil)magnesio 1 M en THF (4 equiv., 3,6 mmol, 3,6 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Se añadió una porción adicional de bromo(m-tolil)magnesio 1 M en THF (1 equiv., 0,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, a continuación se inactivó con metanol/agua. Se añadió NH₄Cl sólido y DCM a la mezcla resultante y el precipitado se retiró mediante filtración. Se separó la fase orgánica del filtrado y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 100/0 a 65/35) para producir CIS-8-(dimetilamino)-8-(m-tolil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1038**) (81 mg, 31 %). Masa: m/z 288,2 (M+H)⁺.

30

Síntesis de INT-1052: CIS-3-(2-amino-2-metilpropil)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

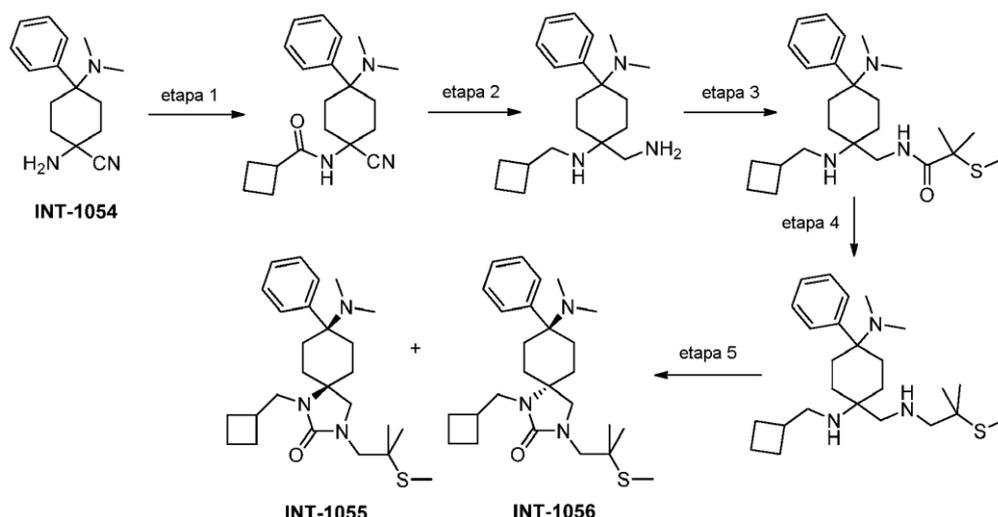


40

Etapa 1: CIS-3-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (1,76 g, 44,04 mmol) a la solución de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-983**) (3,6 g, 11,01 mmol) en DMSO (150 mL) a TA en atmósfera de argón. Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-ciano-2-metilpropilo (113 mg, 0,45 mmol) a la mezcla de reacción en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (20 mL). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante

45



Etapa 1: N-(1-ciano-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)ciclobutanocarboxamida (mezcla de CIS/TRANS)

5 A una solución de 1-amino-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonitrilo (**INT-1054**) (5,0 g, 20,57 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 mL) se añadió ácido ciclobutanocarboxílico (2,50 g, 24,69 mmol, 1,2 eq), DIPEA (10,5 mL, 61,71 mmol, 3,0 eq) y T3P (18,38 mL, 30,85 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener (1-ciano-4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido ciclobutanocarboxílico bruta como un material pegajoso amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Masa: m/z 326,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: 1-(aminometil)-N¹-(ciclobutilmetil)-N⁴,N⁴-dimetil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina (mezcla de CIS/TRANS)

15 A una suspensión de LiAlH₄ (2,81 g, 73,84 mmol, 6,0 eq.) en THF seco (25 mL) se añadió una solución de N-(1-ciano-4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido ciclobutanocarboxílico (4,0 g, 12,3 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (35 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se inactivó con Na₂SO₄ a 0 °C, se añadió THF en exceso y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con THF (100 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener 1-aminometil-N-ciclobutilmetil-N',N'-dimetil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina bruta (3,0 g) como un material pegajoso amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Masa: m/z 316,4 (M+H)⁺.

Etapa 3: N-((1-(ciclobutilmetil)amino)-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-2-metil-2-(metiltio)propanamida (mezcla de CIS/TRANS)

25 A una solución de 1-aminometil-N-ciclobutilmetil-N',N'-dimetil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina (3,0 g, 9,23 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 mL) se añadió ácido 2-metil-2-metilsulfanilpropiónico (1,23 g, 9,23 mmol, 1,0 eq), DIPEA (4,81 mL, 27,69 mmol, 3,0 eq) y T3P (8,3 mL, 13,84 mmol, 1,5 eq, 50 % de solución en EtOAc) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener N-[1-(ciclobutilmetilamino)-4-dimetilamino-4-fenilciclohexilmetil]-2-metil-2-metilsulfanilpropionamida bruta como un material pegajoso amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Masa: m/z 432,1 (M+H)⁺.

Etapa 4: N¹-(ciclobutilmetil)-N⁴,N⁴-dimetil-1-(((2-metil-2-(metiltio)propil)amino)metil)-4-fenilciclohexano-1,4-diamina (mezcla de CIS/TRANS)

35 A una solución de N-[1-(ciclobutilmetilamino)-4-dimetilamino-4-fenilciclohexilmetil]-2-metil-2-metilsulfanilpropionamida bruta (2,5 g, 5,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 mL) se añadió BH₃xMe₂S (2,75 mL, 29,0 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se inactivó con MeOH (10 mL) y HCl 2 N (10 mL) a 0 °C y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 mL), se basificó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener N-ciclobutilmetil-N',N'-dimetil-1-[(2-metil-2-metilsulfanilpropilamino)metil]-4-fenilciclohexano-1,4-diamina bruta como un material pegajoso amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin

purificación adicional. Masa: m/z 418,4 (M+H)⁺.

Etapa 5: CIS- y TRANS-3-(2-amino-2-metilpropil)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1055 e INT-1056)

5

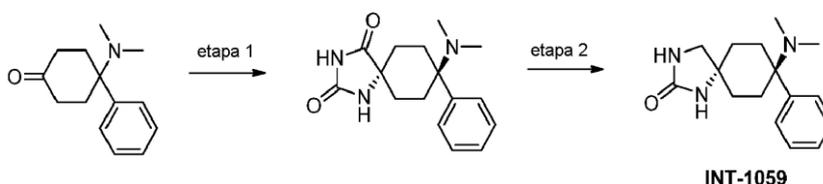
A una solución de N-ciclobutilmetil-N',N'-dimetil-1-[(2-metil-2-metilsulfanilpropilamino)metil]-4-fenilciclohexano-1,4-diamina bruta (2,0 g, 4,79 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (30 mL) se añadió KOH (1,61 g, 28,77 mmol, 6,0 eq) en agua (60 mL) a 0 °C, seguido de adición de COCl₂ (5,84 L 16,76 mmol, 3,5 eq., 20 % en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se basificó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). La

10

capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto, que se purificó mediante CLAR preparativa para obtener CIS-1-ciclobutilmetil-8-dimetilamino-3-(2-metil-2-metilsulfanilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1055**) como pico 2 (45 mg) y TRANS-1-ciclobutilmetil-8-dimetilamino-3-(2-metil-2-metilsulfanilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1056**) como pico 1 (300 mg). Masa: m/z 444,1 (M+H)⁺ (trans), m/z 444,0 (M+H)⁺ (cis).

15

Síntesis de INT-1059: TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



20 Etapa 1: TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

A una solución agitada de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (250,0 g, 1,15 mol, 1,0 eq.) en EtOH (2,5 L) y agua (2,1 L) se añadió (NH₄)₂CO₃ (276,2 g, 2,87 mol, 2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Se añadió KCN (74,92 g, 1,15 mol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h y a continuación se filtró en

25

caliente para obtener un sólido blanco que se lavó con agua (2,5 L), etanol (1 L) y hexano (2,5 L). El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (223 g, 0,776 mol, 65 %) como un sólido blanco. El filtrado se recogió de múltiples lotes (~450 g) que contenían una mezcla de isómeros cis y trans. El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (1 L) y hexano (1 L). El material sólido se secó a presión reducida para obtener ~100 g de una mezcla de isómeros cis

30

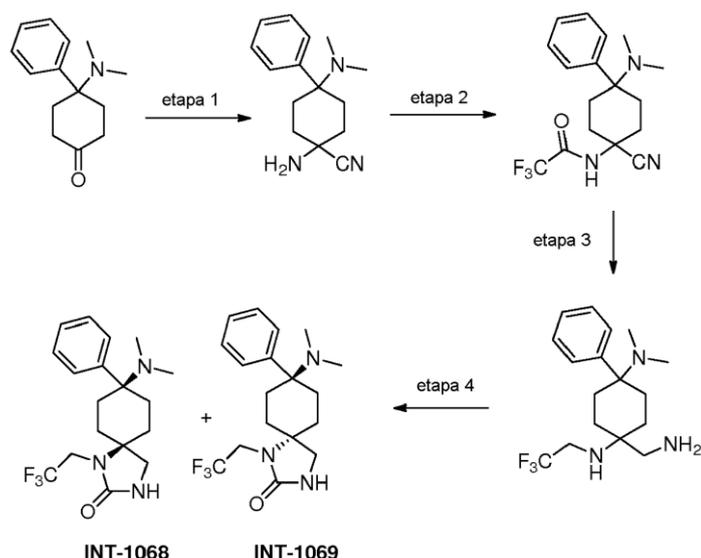
y trans (principal). El material bruto se disolvió parcialmente en MeOH caliente (600 mL) y se enfrió a TA, se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con MeOH (200 mL), seguido de éter (150 mL), y se secó para obtener TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (50 g, 0,174 mmol, ~9-10 %).

Etapa 2: TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1059)

35

En analogía con el método descrito para la **etapa 2 de INT-976**, se trató TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con LiAlH₄ para convertirla en TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1059**). Masa: m/z 274,2 (M+H)⁺.

40 Síntesis de INT-1068 e INT-1069: CIS- y TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: 1-amino-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonitrilo

- 5 A una solución agitada de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (50 g, 230,096 mmol) en MeOH (400 mL) se añadió NH₄Cl (24,6 g, 460,8 mmol), seguido de NH₄OH (400 mL), a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió NaCN (22,5 g, 460,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 750 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (750 mL), salmuera (750 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/hexano para obtener 1-amino-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonitrilo (50 g, 90 %) como un sólido blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 244,2 (PM calc. = 244,09).

Etapa 2: N-(1-ciano-4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida

- 15 A una solución de 1-amino-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonitrilo (5,0 g, 20,57 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 mL) se añadió DIPEA (10,72 mL, 61,71 mmol, 3,0 eq.), ácido trifluoroacético (1,89 mL, 24,69 mmol, 1,2 eq.) y T3P (18,2 mL, 30,85 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener N-(1-ciano-4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida bruta como un material pegajoso amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 339,9 (PM calc. = 339,36).

Etapa 3: 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina

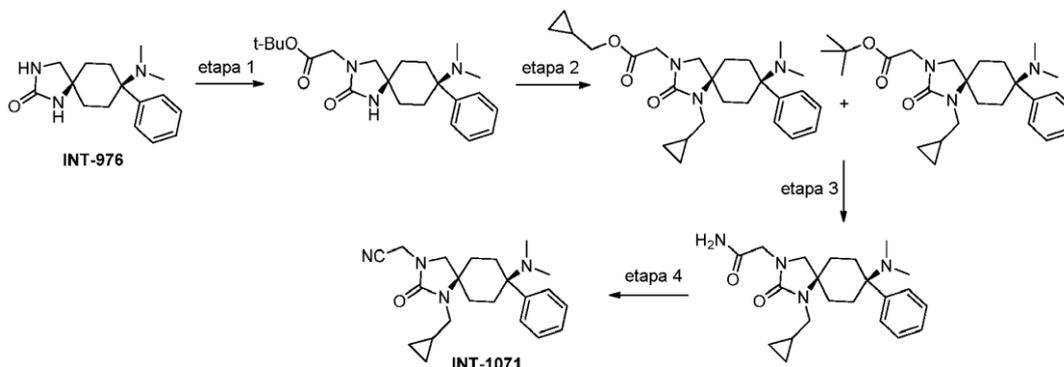
- 25 A una suspensión de LiAlH₄ (4,03 g, 106,19 mmol, 6,0 eq.) en THF seco (40 mL) se añadió N-(1-ciano-4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6,0 g, 17,69 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (100 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se inactivó con Na₂SO₄ ac. sat. a 0 °C, se añadió THF en exceso y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La suspensión resultante se filtró a través de celita y la torta del filtro se lavó con 10 % de MeOH en DCM (150 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para producir 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina bruta (4,2 g, brutos) como un material pegajoso amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 330,0 (PM calc. = 329,40).

Etapa 4: CIS- y TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1068 e INT-1069)

- A una solución de 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina (4,2 g, 12,76 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (60 mL) se añadió KOH (4,29 g, 76,56 mmol, 6,0 eq.) en agua (120 mL) a 0 °C, seguido de adición de COCl₂ (15,6 mL, 44,66 mmol, 3,5 eq., 20 % en tolueno) a 0 °C, y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto, que se purificó mediante CLAR prep. para obtener CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1068**) (1,5 g) (isómero principal, punto polar en la CCF) y TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-

diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1069**) como isómero secundario (punto no polar en la CCF) (120 mg, 92,93 % mediante CLAR) como sólidos blanquecinos. Isómero CIS: CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 356,2 (PM calc. = 355,40). CLAR: 98,53 %, columna: Xbridge C-18 (100 x 4,6), 5 μ, diluyente: MeOH, fase móvil: A) 0,05 % de TFA en agua; B) caudal de ACN:1 mL/min, t_R = 5,17 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,43-7,27 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,66-2,63 (d, 2H, J = 12,72 Hz), 1,89 (s, 6H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H).

Síntesis de INT-1071: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



10

Etapas 1: CIS-2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato de terc-butilo

A una solución de CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) (10,0 g, 36,63 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (1,5 L) se añadió terc-butóxido de potasio (7,14 mg, 36,63 mmol, 1,1 eq.) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, seguido de adición de bromoacetato de terc-butilo (4,51 g, 40,293 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM (2 x 700 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (400 mL), salmuera (400 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, 1 % de MeOH/hexano) para producir éster terc-butílico de ácido CIS-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acético (7 g, 18,06 mmol, 49 %) como un sólido blanco. CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 387,9 (PM calc. = 387,52).

Etapas 2: mezcla de éster ciclopropilmetílico de ácido CIS-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acético y éster terc-butílico de ácido CIS-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acético

A una solución de éster terc-butílico de ácido CIS-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acético (2,0 g, 5,16 mmol, 1,0 eq.) en DMF seco (40 mL) se añadió 60 % en peso de NaH (413 mg, 10,33 mmol, 2 eq.) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, seguido de adición de bromometilciclopropano (1,74 g, 12,91 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, se vertió lentamente en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra; 30 % de AE/hexano) para producir una mezcla de éster ciclopropilmetílico de ácido CIS-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acético y éster terc-butílico de ácido CIS-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acético (3:2) (1,1 g, 2,505 mmol, 48 %) como un líquido pegajoso marrón claro. CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 440,0, 442,0 (PM calc. = 439,59, 441,61).

Etapas 3: CIS-2-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acetamida

A una mezcla de éster ciclopropilmetílico de ácido CIS-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acético y éster terc-butílico de ácido CIS-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acético (2,0 g, 4,55 mmol, 1,0 eq.) en MeOH seco (5 mL) se añadió NH₃ 7 M en MeOH (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 95 °C durante 48 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra; 2 % de MeOH/DCM) para producir CIS-2-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acetamida (1,2 g, 3,15 mmol, 68 %) como un sólido blanquecino. CL-EM (Método 1): m/z [M+H]⁺ = 385,2 (PM calc. = 384,52).

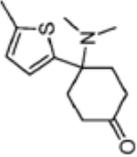
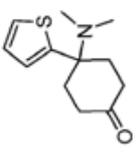
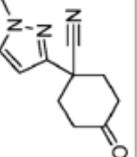
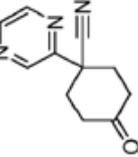
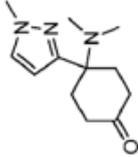
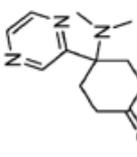
Etapas 4: CIS-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acetonitrilo (**INT-1071**)

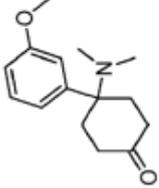
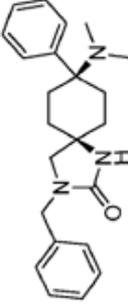
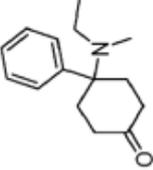
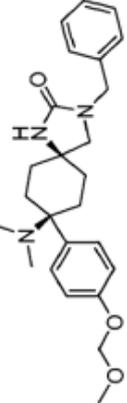
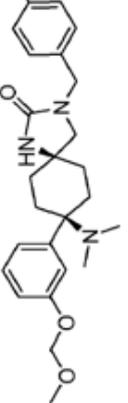
A una solución de CIS-2-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acetamida (1,7 g, 4,42 mmol, 1,0 eq.) en DMF seco (40 mL) se añadió cloruro cianúrico (2,4 g, 13,28 mmol, 3 eq.) a TA. La mezcla de

reacción se agitó a TA durante 1,5 h, se basificó (pH~9) con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 300 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra; 80 % de DCM/hexano) para producir CIS-(1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-5 il)acetonitrilo (1,1 g, 3,00 mmol, 68 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 367,3 (PM calc. = 366,50).

Para **los productos intermedios adicionales**, la síntesis en analogía con los métodos descritos anteriormente se presenta en la tabla siguiente. Las síntesis de los componentes básicos y los productos intermedios se han descrito anteriormente en esta solicitud o se pueden realizar en analogía con los métodos descritos en esta solicitud o mediante 10 métodos conocidos por el experto en la materia. Tal experto también sabrá qué componentes básicos y productos intermedios deben elegirse para la síntesis de cada compuesto ejemplar.

Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-794	CIS-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-975	424,3
INT-796	CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-(3-metoxipropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974	390,3
INT-797	CIS-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	288,2
INT-949	CIS-8-dimetilamino-1-etil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	302,2
INT-950	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[fenilmetil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-952	432,3

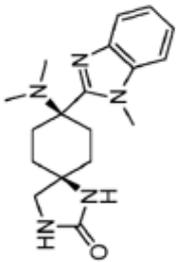
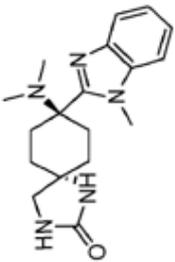
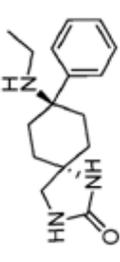
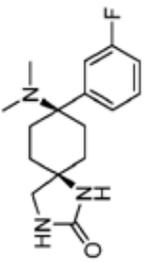
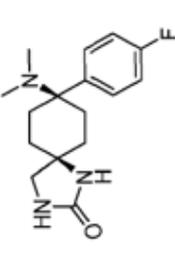
Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-954	4-dimetilamino-4-(5-metil-2-tiofen-2-il)ciclohexan-1-ona		INT-965	238,1
INT-955	4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexan-1-ona		INT-965	224,1
INT-956	1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxociclohexano-1-carbonitrilo		INT-958	204,1
INT-957	4-oxo-1-pirazin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo		INT-958	202,1
INT-959	4-dimetilamino-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona		INT-961	222,2
INT-960	4-dimetilamino-4-pirazin-2-ilciclohexan-1-ona		INT-961	220,1

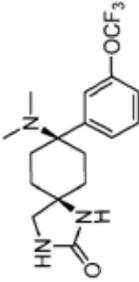
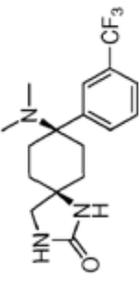
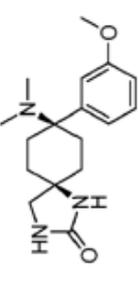
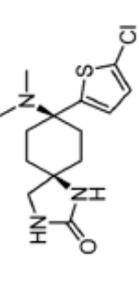
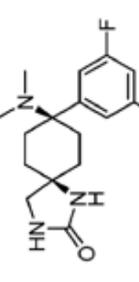
Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-962	4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ona		INT-965	248,2
INT-963	CIS-3-bencil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-975	364,2
INT-964	4-(etilmetilamino)-4-fenilciclohexan-1-ona		INT-965	232,2
INT-967	CIS-8-dimetilamino-8-[4-(metoximetoxi)fenil]-3-[4-metoxifenil]metil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974	454,3
INT-968	CIS-8-dimetilamino-8-[3-(metoximetoxi)fenil]-3-[4-metoxifenil]metil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974	454,3

Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-969	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(4-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-971	478,3
INT-970	CIS-8-dimetilamino-8-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_2017	424,3
INT-972	CIS-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_2017	424,3
INT-973	CIS-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974	412,2
INT-979	CIS-8-dimetilamino-1-(3-metoxipropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	346,2

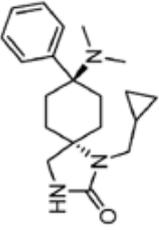
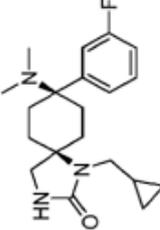
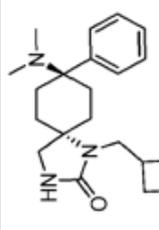
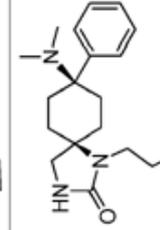
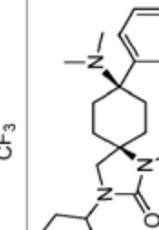
Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-980	CIS-8-dimetilamino-1-(2-metoxietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	332,2
INT-981	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1-propil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	316,2
INT-983	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	328,2
INT-985	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(metilpropilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-986	370,3
INT-993	4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexanona		INT-965	232,3

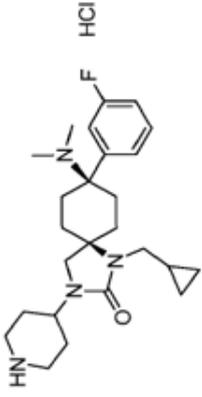
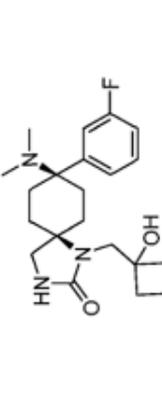
Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-994	CIS-8-bencil-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	288,2
INT-995	TRANS-8-bencil-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	288,2
INT-997	CIS-8-(dimetilamino)-8-(tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	280,1
INT-998	TRANS-8-(dimetilamino)-8-(tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	280,1
INT-999	4-(dimetilamino)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclohexanona		INT-965	272,2

Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-1000	CIS-8-(dimetilamino)-8-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	328,2
INT-1001	TRANS-8-(dimetilamino)-8-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	328,2
INT-1009	TRANS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1008	274,2
INT-1024	CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-977 (etapa 2)	292,2
INT-1025	CIS-8-(dimetilamino)-8-(4-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974, INT-977 (etapa 2)	292,2

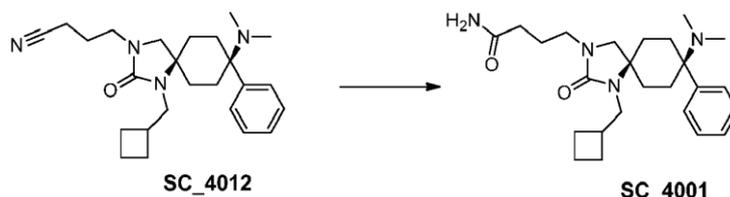
Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-1039	(1S)-8-(dimetilamino)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	358,2
INT-1040	(1S)-8-(dimetilamino)-8-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	342,2
INT-1041	(1S)-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxifenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	304,2
INT-1042	(1S)-8-(5-clorotiofen-2-il)-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	314,1
INT-1043	(1S)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluoro-5-metilfenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	306,2

Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-1044	(CIS)-8-(3-clorofenil)-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	308,2
INT-1047	(CIS)-8-(metil(oxetan-3-ilmetil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1026	330,5
INT-1050	(CIS)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_4054	357,3
INT-1051	(CIS)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_4058	371,5
INT-1053	(CIS)-3-(2-amino-2-metilpropil)-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1052	429,3

Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-1061	TRANS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	328,2
INT-1063	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1031	346,2
INT-1066	TRANS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-987	342,3
INT-1070	CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1068	360,2
INT-1072	CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_4054	441,3

Producto intermedio	Nombre químico	Estructura química	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
INT-1073	Cis-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_4054	429,3
INT-1074	Cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1031	376,2

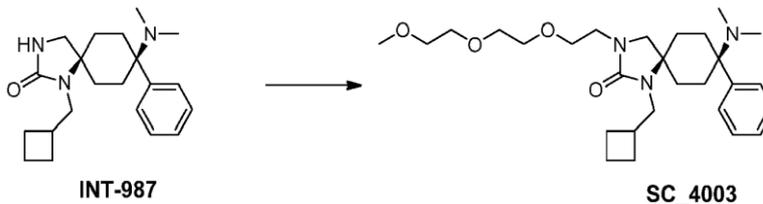
Síntesis de compuestos ejemplares

5 Síntesis de **SC_4001**: CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butiramida

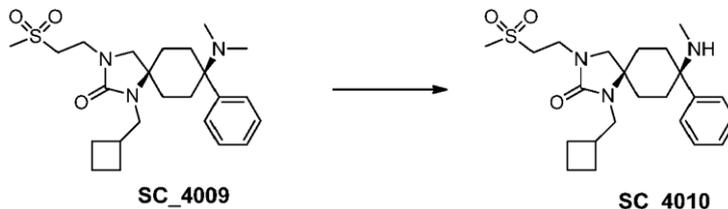
- 10 Se disolvió CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butironitrilo (**SC_4012**) (201 mg, 0,5 mmol) en DMSO (7 mL) y se añadió K_2CO_3 (136 mg, 1 mmol) y peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 0,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, a continuación se inactivó con NaOH ac. 2 N (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía por desorción súbita para producir CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-
- 15 dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butiramida (**SC_4001**) (58 mg) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ 427,3.

Síntesis de **SC_4003**: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

20



- En un matraz secado al horno, se añadió polvo de hidróxido de sodio (28 mg, 0,7 mmol) a DMSO (0,25 mL) a TA. La mezcla se agitó durante 5 min, a continuación se añadió CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-
- 25 diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-987**) (60 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA. Se añadió 1-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]-2-metoxietano (120 mg, 0,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a TA y durante 2 h a 60 °C. Se añadió agua y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita para producir CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-8-fenil-1,3-
- 30 diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4003**) (38 mg) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ 488,3.

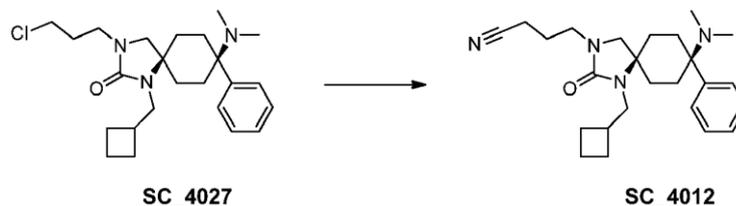
Síntesis de **SC_4010**: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

35

- Se añadió N-yodosuccinimida (30 mg, 0,14 mmol) a una suspensión de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4009**) (40 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de acetonitrilo y THF (1:1 v/v, 20 mL) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH
- 40 ac. 2 N a pH~10 y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se agitó enérgicamente con una mezcla de 10 % en peso de ácido cítrico ac. (5 mL) y DCM (10 mL) a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se basificó con NaOH ac. 5 N a pH~10 y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita y CLAR prep. para proporcionar 16 mg de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-metilamino-3-(2-metilsulfonietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4010**). [M+H]⁺ 434,2.

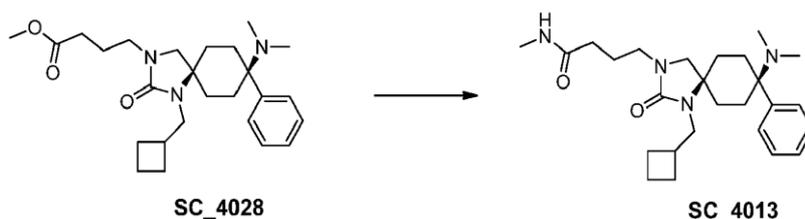
5 **Síntesis de SC_4012: CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butironitrilo**



10 Se añadió cianuro de potasio (131 mg, 2 mmol) y yoduro de sodio (202 mg, 1,4 mmol) a una solución de CIS-3-(3-cloropropil)-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4027**) (57 mg, 1,4 mmol) en DMSO (5 mL) a TA y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita para producir CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butironitrilo (**SC_4012**) (38 mg) como un sólido blanco. [M+H]⁺ 409,3.

15 **Síntesis de SC_4013: CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-metilbutiramida**

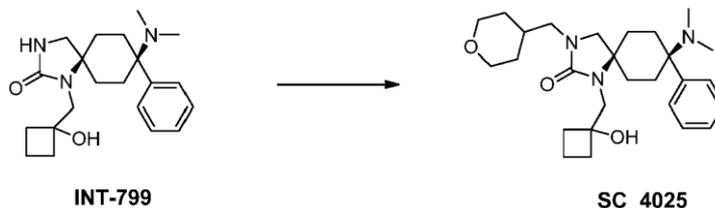
20



25 Se trató éster metílico de ácido CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butírico (**SC_4028**) (59 mg, 0,13 mmol) con metilamina 2 M en metanol (1,5 mL) y se calentó durante 100 min a 100 °C en un recipiente cerrado. Se retiraron los volátiles en una corriente de nitrógeno, el residuo se recogió en metilamina 2 M en metanol (1,5 mL) y se calentó durante 50 min a 120 °C en un recipiente cerrado. Se retiraron todos los volátiles en una corriente de nitrógeno para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para producir 49 mg de CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-metilbutiramida (**SC_4013**) como un sólido blanco. [M+H]⁺ 441,3.

30

Síntesis de SC_4025: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

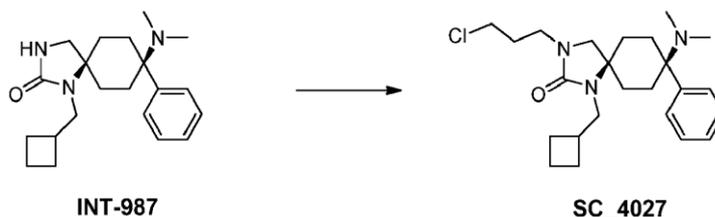


35

40 Se añadió K^tBu (1 M en THF) (0,5 mL, 0,504 mmol) a una suspensión de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-799**) (0,15 g, 0,42 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una solución de 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (90 mg, 0,504 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h, a continuación se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa para proporcionar 0,044 g de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-3-

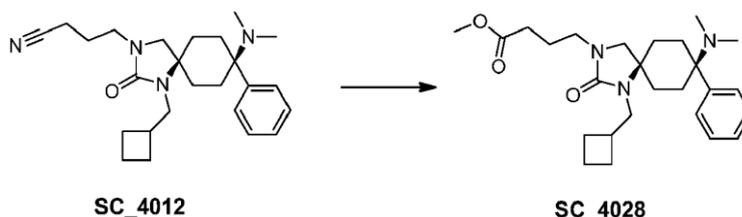
(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4025**) como un sólido blanquecino (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; R_r: 0,52). [M+H]⁺ 456,3.

Síntesis de SC_4027: CIS-3-(3-cloropropil)-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



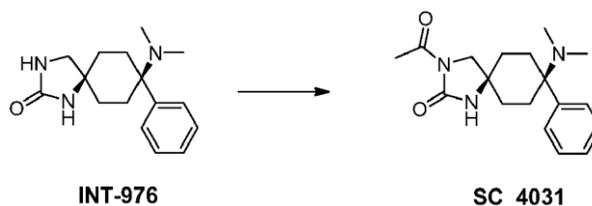
Se añadió hidruro de sodio (suspensión de 60 % en aceite mineral, 23 mg, 0,6 mmol) a una solución de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-987**) (100 mg, 0,3 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a durante 30 min a 50 °C. Se añadió una solución de 1-bromo-3-cloropropano (0,14 mL, 1,5 mmol) en THF (0,7 mL) a 50 °C y se continuó la agitación a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita para producir CIS-3-(3-cloropropil)-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4027**) (50 mg) como un polvo blanco. [M+H]⁺ 418,3.

Síntesis de SC_4028: éster metílico de ácido CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butírico

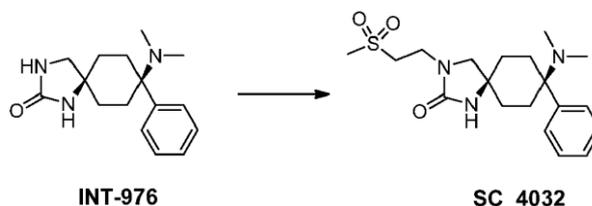


Se disolvió CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butironitrilo **SC_4012** (345 mg, 0,85 mmol) en 5 mL de HCl conc. y se agitó durante 6 h a 100 °C. Se retiraron los volátiles a presión reducida para proporcionar el producto bruto como sal de clorhidrato. Esta sal se disolvió en MeOH/tolueno y se concentró a presión reducida. Se repitió el último ciclo de disolución/evaporación, lo que produjo 380 mg de éster metílico de ácido CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butírico **SC_4028**. [M+H]⁺ 442.

Síntesis de SC_4031: CIS-3-acetil-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

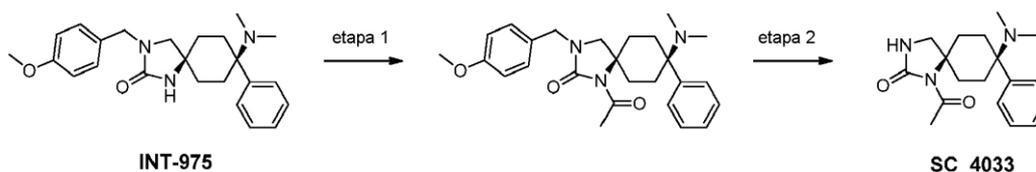


A la mezcla de CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) (3,5 g, 12,83 mmol, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (3,54 g, 25,66 mmol, 2,0 eq.) in THF (200 mL) a 0 °C se añadió cloruro de acetilo (1,4 mL, 19,23 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, se diluyó con DCM (300 mL) y se filtró a través de celita. El filtrado se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutralizado con amoniaco, 5 % de MeOH/DCM) para producir CIS-3-acetil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC-4031**) como un sólido blanquecino. Nota: esta reacción se realizó en dos lotes paralelos de 3,5 g y el rendimiento se proporcionó para dos lotes combinados. Rendimiento: 63 % (5,1 g, 16,19 mmol). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 8,05 (bs, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 3,44 (s, 2H), 2,31 (s, 5H, CH₃+CH₂), 1,92 (s, 6H), 1,83-1,76 (m, 4H), 1,39 (bs, 2H). Masa: m/z 316,1 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4032: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

5

Se añadió KOtBu (1 M en THF) (1,1 mL, 0,11 mmol) a la suspensión de CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) (0,3 g, 0,11 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió 1-bromo-2-(metilsulfonil)etano (0,16 g, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h, a continuación se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (15 mL) y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante CLAR preparativa de fase inversa produjo 180 mg (43 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4032**) como un sólido blanquecino (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,3). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,37-7,23 (m, 5H), 6,90 (br s, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,32 (br m, 2H), 1,93 (s, 6H), 1,79-1,76 (m, 4H), 1,38-1,36 (m, 2H). Masa: m/z 380,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4033: CIS-1-acetil-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

20

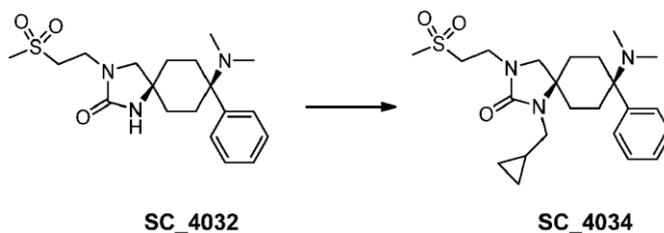
Etapa 1: CIS-1-acetil-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

A una solución de CIS-8-dimetilamino-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (19,5 g, 49,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (180 mL) se añadió solución 2,5 M de n-BuLi en hexano (39,7 mL, 99,23 mmol, 2,0 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (7,7 g, 99,23 mmol, 2,0 eq.) en THF (20 mL) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se volvió a enfriar a 0 °C, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 30 % de EtOAc/hexano) para producir CIS-1-acetil-8-dimetilamino-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (6,1 g, 14,02 mmol, 28 %) como un sólido pegajoso amarillo claro. Masa: m/z 436,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: CIS-1-acetil-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_4033)

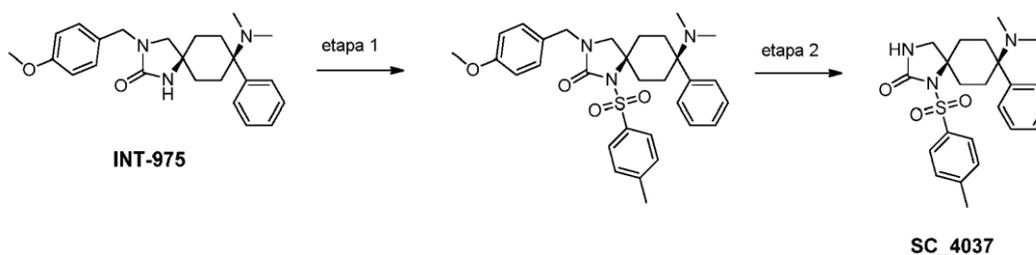
A una solución de CIS-1-acetil-8-dimetilamino-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (5,0 g, 11,5 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (60 mL) se añadió una solución de nitrato amónico de cerio (IV) (18,98 g, 34,5 mmol, 3,0 eq.) en agua (60 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. de NaHCO₃ (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice neutralizado con TEA, 2/3 v/v de EtOAc/hexano) para producir CIS-1-acetil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4033**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 61 % (4,9 g, 15,55 mmol). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,57 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 5H), 3,21 (s, 2H), 3,03 (t, 2H, J = 12,78 Hz), 2,60 (d, 2H, J = 13,32 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,37-1,32 (m, 4H). Masa: m/z 316,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4034: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



A una solución de CIS-8-dimetilamino-3-(2-metanosulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4032**) (150 mg, 0,395 mmol, 1,0 eq.) en DMF seco (5 mL) se añadió 60 % de NaH (47 mg, 1,18 mmol, 3,0 eq.) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió bromometilciclopropano (160 mg, 1,18 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 3 % de MeOH/DCM) para producir CIS-1-ciclopropilmetil-8-dimetilamino-3-(2-metanosulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (80 mg, 0,18 mmol, 47 %) (**SC_4034**) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) = 7,36-7,24 (m, 5H, fusionado con CDCl₃), 3,65 (t, 2H, J = 6,46 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 6,46 Hz), 3,23 (s, 2H), 3,04 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 2,94 (s, 3H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,46-1,40 (m, 4H), 1,02-0,98 (m, 1H), 0,53-0,49 (m, 2H), 0,33-0,29 (2H). Masa: m/z 434,0 (M+H)⁺ (PM calc. = 433,61).

15 Síntesis de SC_4037: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-tosil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



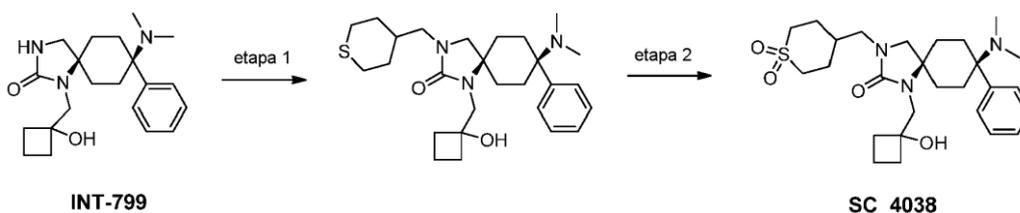
Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1-tosil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (500 mg, 1,271 mmol) en THF (8 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota [bis(trimetilsilil)amino]litio (1 M en THF, 1,5 equiv., 1,906 mmol, 1,9 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, a continuación a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C y se añadió la solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (1,5 equiv., 1,906 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó 2,5 h adicionales a -78 °C y a continuación se permitió que la temperatura aumentara a TA durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (elución con gradiente de DCM/EtOH 100/0 a 97/3) produjo 281 mg (40 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1-tosil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 7,90-7,84 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,42-7,27 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,92-6,83 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,99 (ddd, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,31 (td, 2H). Masa: m/z 548,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-tosil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4037**)

En analogía con el método descrito para **INT-982** (etapa 2), se hizo reaccionar CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1-tosil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona con ácido trifluoroacético para convertirla en CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-tosil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4037**). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,82 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 7,88 Hz), 7,35-7,24 (m, 5H), 3,27 (s, 2H), 2,97 (t, 2H, J = 11,88 Hz), 2,66 (d, 2H, J = 12,76 Hz), 2,39 (s, 3H), 2,0 (s, 6H), 1,60 (d, 2H, J = 11,04 Hz), 1,38 (t, 2H, J = 13,56 Hz). Masa: m/z 427,9 (M+H)⁺.

45 Síntesis de SC_4038: CIS-8-(dimetilamino)-3-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)metil)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-((tetrahidro-2H-tiopian-4-il)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

5

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (84,03 mg, 2,101 mmol) a una solución helada de CIS-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-799**) (500 mg, 1,401 mmol) en DMF (5 mL) en atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó durante 2 min. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a TA y se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de (tetrahidro-2H-tiopian-4-il)metilo (481,5 mg, 1,681 mmol) en DMF (4,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se supervisó mediante CL-EM. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 550 mg de producto bruto. El producto bruto se purificó mediante CLAR prep. (columna de fenilo-hexilo LUNA C18 (150 x 30 mm) 5 µm, detección a 215 nm, eluyente bicarbonato de amonio 10 mM en gradiente de agua/acetonitrilo 45/55 a 2/98, caudal: 25 mL/min) para proporcionar 235 mg (35 %) de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-((tetrahidro-2H-tiopian-4-il)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona como un sólido blanquecino (sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,63). Masa: m/z 472,3 (M+H)⁺.

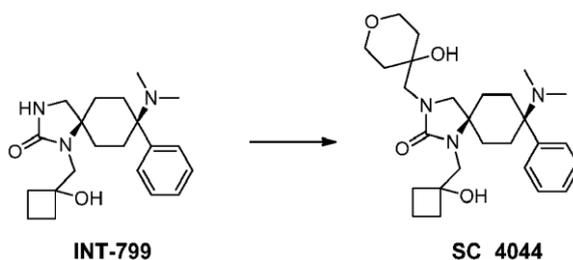
Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-3-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)metil)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC 4038)

20

Una solución de oxona (599,53 mg, 0,975 mmol) en agua (6 mL) se añadió a una solución de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-((tetrahidro-2H-tiopian-4-il)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (230 mg, 0,488 mmol) en MeOH (8 mL) a TA en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se supervisó mediante CL-EM. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 330 mg de producto bruto, que se purificó mediante CLAR prep. (columna de fenilo-hexilo LUNA C18 (150 x 30 mm) 5 µm, detección a 215 nm, eluyente bicarbonato de amonio 10 mM en gradiente de agua/acetonitrilo 45/55 a 2/98, caudal: 25 mL/min) para obtener 128 mg (52 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-(bromometil)-1-λ6-tiano-1,1-diona)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4038**) como un sólido blanquecino (sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,53). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,37-7,25 (m, 5H), 6,01 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,09-2,99 (m, 8H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,09-1,82 (m, 15H), 1,66-1,51 (m, 3H), 1,41-1,33 (m, 5H). Masa: m/z 504,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4044: CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

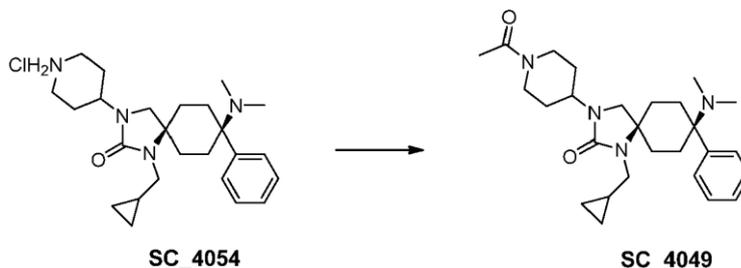
35



Se añadió NaH (0,14 g, 3,501 mmol, dispersión de 60 % en aceite mineral) a una solución de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-799**) (0,25 g, 0,700 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La solución de 1,6-dioxaespiro[2.5]octano (0,479 g, 4,200 mmol) en THF (2 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (50 mL). El producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, tamaño de malla 230-400, 0-60 % de EtOAc en éter de pet. como eluyente), seguida de CLAR prep. de fase inversa para obtener 0,180 g de formiato de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona. La sal de formiato del producto se

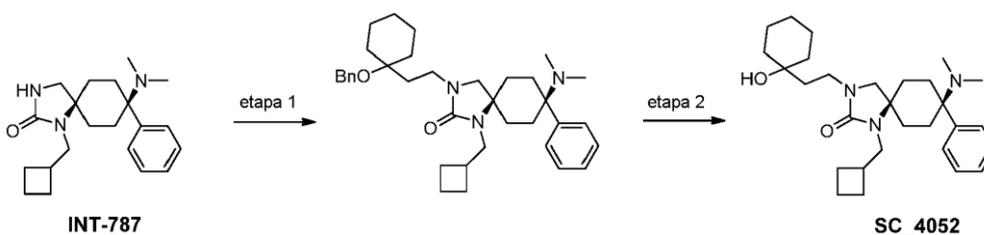
recogió en agua (20 mL), se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,130 g (39 %) de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4044**) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,3). RMN ¹H (DMSO d6): δ 7,37-7,34 (m, 4H), 7,27-7,26 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,61-3,56 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,09-3,05 (m, 4H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,07-1,82 (m, 12H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,51-1,30 (m, 9H). Masa: m/z 472,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4049: CIS-(5s,8s)-3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se añadió trietilamina (0,51 mL, 3,65 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (0,3 g, 0,73 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. Después de 10 min, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (86 mg, 1,09 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. El producto orgánico se extrajo con DCM (2 x 50 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CLAR prep. de fase inversa para proporcionar 0,133 g (40 %) de CIS-3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4049**) como un sólido blanco. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,55). RMN ¹H (DMSO d6): δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 4,70-4,67 (m, 1H), 3,98-3,81 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 5H), 2,65-2,57 (m, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,06-2,04 (m, 9H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 6H), 1,02 (m, 1H), 0,53-0,50 (m, 2H), 0,34-0,31 (m, 2H). Masa: m/z 453,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4052: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: CIS-3-(2-(1-(benciloxi)ciclohexil)etil)-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

En analogía con el método descrito para **SC_4034**, se hizo reaccionar CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-787**) con 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(benciloxi)tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo para convertirla en CIS-3-(2-(1-(benciloxi)ciclohexil)etil)-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona. Masa: m/z 558,4 (M+H)⁺.

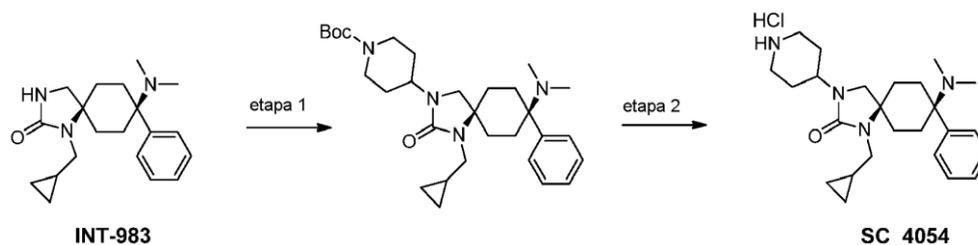
Etapa 2: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_4052**)**

Se añadió ácido trifluoroacético (20 mL) a CIS-3-(2-(1-(benciloxi)ciclohexil)etil)-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (0,4 g, 0,71 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 4-8 % de

MeOH en DCM como eluyente) y adicionalmente mediante CLAR prep. de fase inversa para proporcionar 0,112 g (40 %) de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4052**) como un sólido blanco. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,45). RMN ¹H RMN (DMSO d6): δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,62-3,49 (m, 4H), 3,17-3,13 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 9H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 5H), 1,38-1,35 (m, 6H). Masa: m/z 470,4 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4054: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

10



Etapa 1: CIS-4-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

15

En analogía con el método descrito para **SC_4044**, se hizo reaccionar CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-983**) con 4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para convertirla en CIS-4-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Masa: m/z 511,4 (M+H)⁺.

20

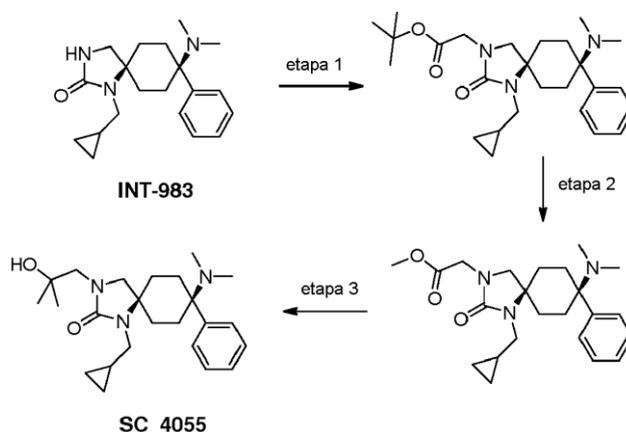
Etapa 2: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_4054)

Se añadió HCl 4 N en dioxano (20 mL) a una solución de CIS-4-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 3,7 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona pastoso, que se trituró con dielil éter para obtener clorhidrato de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4054**) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,15). RMN ¹H RMN (DMSO d6): δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,94-2,89 (m, 4H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,49-1,41 (m, 6H), 1,32-1,29 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 1H), 0,46-0,42 (m, 2H), 0,25-0,24 (m, 2H). Masa: m/z 411,3 (M+H)⁺.

30

Síntesis de SC_4055: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

35



Etapa 1: 2-(CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato de terc-butilo

40

En analogía con el método descrito para **SC_4027**, se hizo reaccionar CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-983**) con bromoacetato de terc-butilo para convertirla en 2-(CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato de terc-butilo. Masa: m/z 442,3 (M+H)⁺.

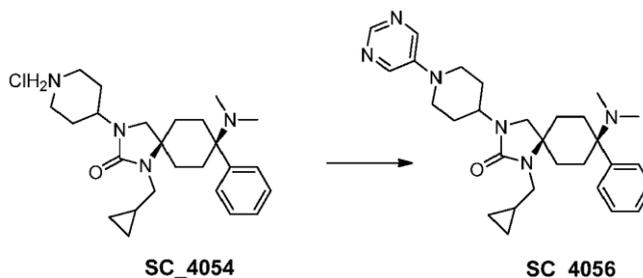
Etapla 2: CIS-2-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato de metilo

- 10 Se añadió HCl 4 M en dioxano (8 mL) a CIS-2-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato de terc-butilo (800 mg, 1,81 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM y la mezcla resultante se volvió a concentrar a presión reducida. El residuo se lavó con diel éter (5 mL) para proporcionar clorhidrato de ácido CIS-2-(8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaespiro[4,5]decan-2-il)acético, que se disolvió en metanol (10mL) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 0-3 % de MeOH en DCM) produjo 500 mg (56 %) de CIS-2-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato de metilo como un sólido. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,20) Masa: m/z 400,3 [M+H]⁺.

Etapla 3: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC 4055)

- 25 Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 2,1 mL, 6,25 mmol) a una solución de CIS-2-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato de metilo (500 mg, 1,25 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 0-3 % de MeOH en DCM), seguida de CLAR preparativa, produjo 80 mg (16 %) de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4055**) como un sólido. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,20). RMN ¹H (DMSO d₆): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,26-7,24 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 4H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,37-1,31 (m, 4H), 1,03 (s, 6H), 0,92-0,91 (m, 1H), 0,46-0,43 (m, 2H), 0,26-0,23 (m, 2H). Masa: m/z 400,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4056: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-(pirimidin-5-il)piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



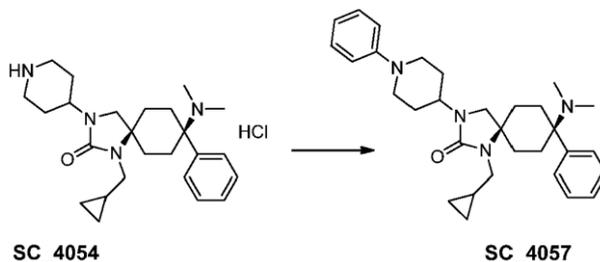
40

- Se añadió CsCO₃ (1,27 g, 3,90 mmol) a una solución de clorhidrato de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4054**) (0,4 g, 0,97 mmol), Xanthphos (85 mg, 0,146 mmol), Pd₂(dba)₃ (89 mg, 0,097 mmol) y 5-bromopirimidina (0,31 g, 1,95 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla se purgó con argón durante 5 min y a continuación se agitó durante 16 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (20 mL), se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, tamaño de malla 230-400, 5-10 % de metanol en DCM como eluyente) para proporcionar 0,4 g del producto deseado, que se purificó adicionalmente mediante CLAR prep. de fase inversa para proporcionar 172 mg (36 %) de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-(pirimidin-5-il)piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4056**) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,35). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,73-1,61

(m, 2H), 1,45-1,40 (m, 4H), 1,04-1,01 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,35-0,32 (m, 2H). Masa: m/z 489,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4057: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-(pirimidin-5-il)piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

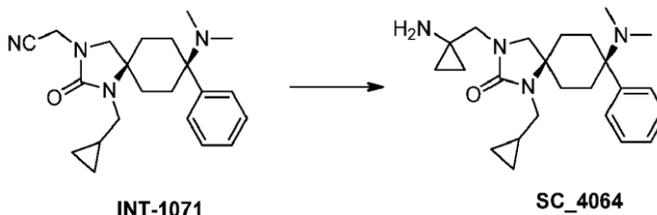
5



Se añadió trietilamina (0,23 mL, 1,70 mmol) a una solución de clorhidrato de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4054**) (0,35 g, 0,85 mmol) y ácido fenilborónico (0,21 g, 1,70 mmol) en acetonitrilo (15 mL). Se añadió acetato de cobre (II) (155 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (3 % de MeOH/DCM) para proporcionar 100 mg de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, que se purificó adicionalmente mediante CLAR preparativa de fase inversa para proporcionar 38 mg (9 %) de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4057**) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,65). RMN ¹H RMN (DMSO d₆): δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 6,81 (t, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,11-3,06 (m, 4H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,79-1,70 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 4H), 1,05-1,01 (m, 1H), 0,53-0,51 (m, 2H), 0,34-0,32 (m, 2H). Masa: m/z 487,4 (M+H)⁺.

20

Síntesis de SC_4064: CIS-3-((1-aminociclopropil)metil)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



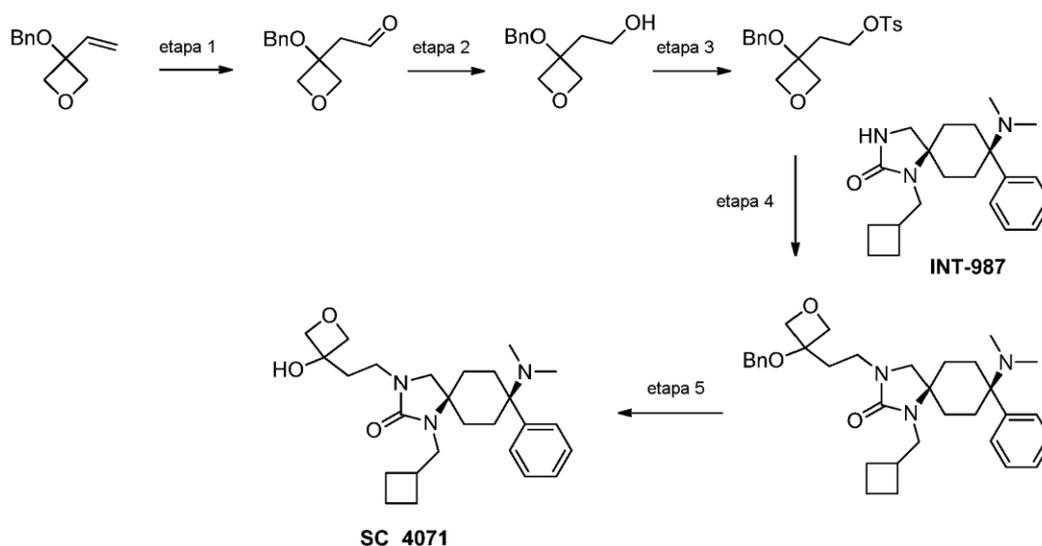
25

A una solución de isopropóxido de titanio (0,89 mL, 3,0 mmol, 2 eq.) en THF seco (15 mL) se añadió EtMgBr (3 M en Et₂O) (2 mL, 6,0 mmol, 4 eq.) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acetonitrilo (**INT-1071**) (550 mg, 1,50 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min, a continuación se calentó a TA y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C, se añadió BF₃·Et₂O (0,37 mL, 3,0 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min y a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se basificó (pH-9-10) con 10 % en peso de NaOH ac., se agitó durante 30 min y se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 150 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra; 2,5 % de MeOH/DCM) para producir CIS-3-(1-aminociclopropilmetil)-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4064**) como un sólido blanquecino. Esta etapa se realizó en dos lotes de 550 mg y el rendimiento se proporciona para lotes combinados. Rendimiento: 16 % (200 g, 0,25 mmol). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 397,1 (PM calc. = 396,57). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,35-7,25 (5H), 3,24 (s,2H), 3,00 (s, 2H), 2,92 (d, 2H, J = 6,48 Hz), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,75 (bs, 2H), 1,43-1,36 (m, 4H), 0,93 (bs, 1H), 0,46-0,36 (m, 6H), 0,25-0,23 (m, 2H).

30

Síntesis de SC_4071: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

45



Etapa 1: 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)acetaldehído

5 A una solución agitada de 3-alil-3-(benciloxi)oxetano (10,0 g, 49,01 mmol (preparada a partir de 3-alil-3-hidroxi)oxetano y bromuro de bencilo) en acetona (300 mL) y agua (200 mL) se añadió osmiato de potasio (VI) dihidratado (0,61 g, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió poco a poco peryodato de sodio (41,93 g, 916,07 mmol) a lo largo de un periodo de 15 min. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con acetona (300 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 300 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, tamaño de malla 230-400, 30-40 % de EtOAc en éter de pet. como eluyente) para proporcionar 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)acetaldehído (4,5 g, 43 %) como un líquido. (Sistema de CCF: (40 % de MeOH en éter de pet.; Rf: 0,4).

15

Etapa 2: 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol

A una solución agitada fría de 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol (4,50 g, 21,84 mmol) en metanol (50 mL) se añadió poco a poco NaBH₄ (1,24 g, 32,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL), se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM (150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 5,0 g de 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Etapa 3: 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etilo

A una solución agitada de 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol (5,0 g, 24,03 mmol) en DCM (15 mL) se añadió trietilamina (13,4 mL, 96,15 mmol) y DMAP (0,29 g, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de tosilo (9,13 g, 48,07 mmol) a la mezcla de reacción poco a poco. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con DCM (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 20-40 % de EtOAc en éter de pet. como eluyente) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etilo (4,0 g, 50 % a lo largo de 2 etapas) como un sólido blanquecino.

35

Etapa 4: CIS-3-(2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etil)-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se añadió NaH (0,29 g, 7,33 mmol, dispersión de 60 % en aceite mineral) a una solución de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-987**) (0,50 g, 1,46 mmol) en DMF (15 mL) a TA en atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etilo (1,58 g, 4,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se supervisó mediante CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO₃ ac. sat.

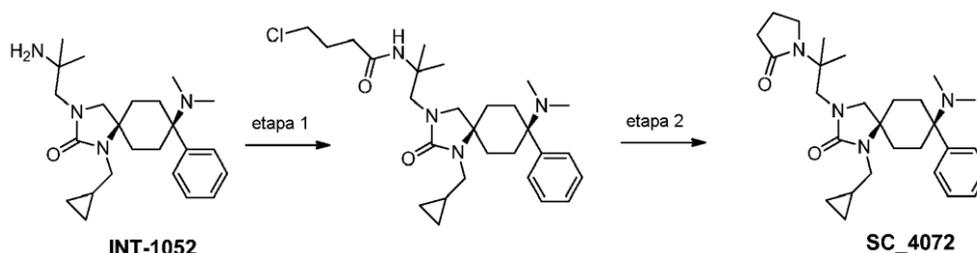
40

(50 mL). El producto orgánico se extrajo con DCM (2 x 100 mL), la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, tamaño de malla 230-400, 2-5 % de metanol en DCM como eluyente) para proporcionar 0,40 g (51 %) de CIS-3-(2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etil)-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona como un aceite marrón. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,6).

Etapa 5: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-(3-hidroxi)oxetan-3-il)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC 4071)

10 Se añadió CIS-3-(2-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etil)-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (0,38 g, 0,71 mmol) en THF (4 mL) a sodio metálico (0,32 g, 14,31 mmol) en amoniaco líquido (5 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a -78 °C, a continuación se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita
 15 (gel de sílice, malla 230-400, 2-5 % de metanol en DCM como eluyente) para proporcionar 0,155 g (49 %) de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-(3-hidroxi)oxetan-3-il)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC 4071**) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,4). RMN ¹H (DMSO d₆): δ 7,36-7,32 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,38-4,31 (m, 4H), 3,14-3,10 (m, 4H), 3,01 (d, 2H), 2,64-2,63 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 10H), 1,87-1,77 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 1,28 (d, 2H). Masa: m/z 442,3 (M+H)⁺.

20 **Síntesis de SC_4072: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-metil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**



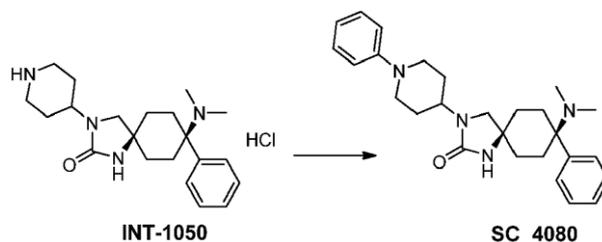
25 **Etapa 1: CIS-4-cloro-N-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-il)butanamida**

En analogía con el método descrito para **SC 4049**, se hizo reaccionar CIS-3-(2-amino-2-metilpropil)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1052**) con cloruro de 4-clorobutanoilo para convertirla en CIS-4-cloro-N-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-il)butanamida. Masa: m/z 503,3 (M+H)⁺.

35 **Etapa 2: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-metil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_4072)**

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (95,62 mg, 2,390 mmol) a una solución de CIS-4-cloro-N-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-il)butanamida (0,3 g, 0,598 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó 70 °C durante 4 h, a continuación se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (15 mL). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, 0-10 % de MeOH en DCM) y CLAR de fase inversa para producir 80 mg (28 %) de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-metil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC 4072**) como un sólido blanco (sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,30). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 4H), 2,93 (d, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,40-1,36 (m, 4H), 1,29 (s, 6H), 0,93-0,92 (m, 1H), 0,46-0,44 (m, 2H), 0,26-0,24 (m, 2H). Masa: m/z 503,3 (M+H)⁺.

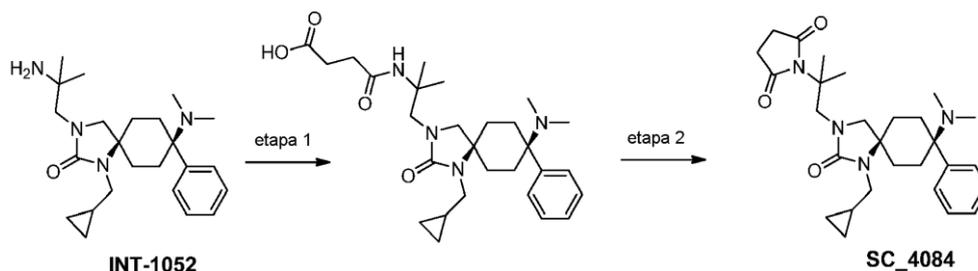
50 **Síntesis de SC_4080: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**



Se añadió KOtBu (94,26 mg, 0,840 mmol) a una solución de CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1050**) (0,25 g, 0,70 mmol), bromobenceno (109,9 mg, 0,70 mmol), BINAP (65,38 mg, 0,105 mmol) y Pd₂(dba)₃ (96,15 mg, 0,105 mmol) en tolueno (40 mL). La mezcla se purgó con argón durante 5 min y se agitó durante 16 h a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con DCM (20 mL), se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, malla 230-400, 5-10 % de metanol en DCM como eluyente), seguida de CLAR prep. de fase inversa, para proporcionar 57 mg (18 %) de CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4080**) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,40). Condiciones de la CLAR prep. inversa: fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O/acetronitrilo; columna: INERTSIL-ODS (250 x 19 mm) 5 µm; gradiente (%B): 0/65, 8/80, 8,1/98, 12/98, 12,1/65, 15/65; caudal: 18 mL/min; diluyente: ACN + THF + MeOH + H₂O. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,36-7,30 (m, 4H), 7,23 (t, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,72 (t, 2H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,28 (br s, 2H), 1,93 (s, 6H), 1,78 (br m, 4H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H). Masa: m/z 433,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_4084: CIS-1-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-il)pirrolidina-2,5-diona

20



Etapa 1: ácido CIS-4-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanoico

25

Se añadió anhídrido succínico (233,3 mg, 2,330 mmol) a una solución agitada de CIS-3-(2-amino-2-metilpropil)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (0,58 g, 1,457 mmol) en DCM (15 mL) a TA en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y a continuación se concentró a presión reducida para producir 440 mg de ácido CIS-4-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanoico bruto como un sólido blanquecino (sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,35).

30

Etapa 2: CIS-1-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-il)pirrolidina-2,5-diona (SC_4084)

35

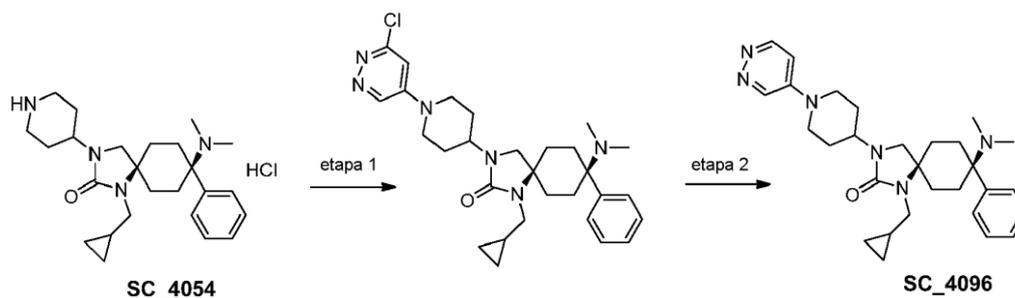
Se añadió cloruro de acetilo (2,2 mL) a una solución de ácido CIS-4-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (0,44 g, 0,883 mmol) en EtOAc (30 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró a presión reducida, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; 0-8 % de MeOH en DCM), seguida de CLAR prep. de fase inversa, para obtener 50 mg (9 %) de CIS-1-(1-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-2-il)pirrolidina-2,5-diona (**SC_4084**) como un sólido blanco (sistema de CCF: 5 % de MeOH en DCM; Rf: 0,30). Condiciones de la CLAR prep. inversa: fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O/acetronitrilo; columna: INERTSIL-ODS (250 x 19 mm) 5 µm;

45

gradiente (%B): 0/80, 9/90, 9,1/80, 12/80; caudal: 18 mL/min; diluyente: ACN + THF + H₂O. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,35-7,34 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,51 (s, 6H), 1,37-1,32 (m, 4H), 0,89-0,87 (m, 1H), 0,45-0,42 (m, 2H), 0,27-0,24 (m, 2H). Masa: m/z 481,3 (M+H)⁺.

5

Síntesis de SC_4096: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-(piridazin-4-il)piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



10

Etapa 1: CIS-3-(1-(6-cloropiridazin-4-il)piperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se añadió DIPEA (0,566 g, 4,3 mmol) a una solución de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_4054) (0,6 g, 1,4 mmol) y 3,5-dicloropiridazina (310 mg, 2,10 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (30 mL). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, tamaño de malla 230-400, 5-10 % de metanol en diclorometano como eluyente) para proporcionar 250 mg de CIS-3-(1-(6-cloropiridazin-4-il)piperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona como un sólido marrón claro. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,35).

20

Etapa 2: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-(piridazin-4-il)piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_4096)

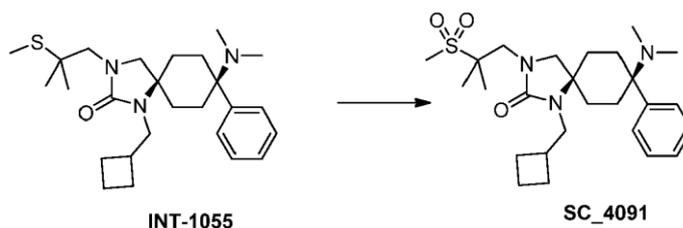
25

Se añadió 10 % de Pd-C (125 mg) a una solución de CIS-3-(1-(6-cloropiridazin-4-il)piperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (0,25 g, 0,47 mmol) y trietilamina (96 mg, 0,95 mmol) en etanol. La mezcla resultante se hidrogenó a presión de balón durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOH (10 mL), se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, malla 230-400, 5-10 % de metanol en DCM como eluyente) y se purificó adicionalmente mediante CLAR prep. de fase inversa para proporcionar 85 mg (17 %) de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-(piridazin-4-il)piperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_4096) como un sólido blanquecino. (Sistema de CCF: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,35). Condiciones de la CLAR prep. inversa: columna X-BRIDGE C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 µm; fase móvil: acetato de amonio 10 mM en agua (A)/acetonitrilo (B); tiempo de gradiente (min)/% B : 0/5, 1,2/5, 3/55, 5/70, 7/95, 10/95, 12/100, 14/5, 16/5; caudal: 1 mL/min; diluyente: (acetonitrilo/agua). RMN ¹H (DMSO): δ 8,92 (m, 1H), 8,55-8,54 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,09-4,07 (d, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,95-2,90 (m, 4H), 2,62-2,59 (d, 2H), 2,12-2,09 (t, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,60-1,56 (m, 4H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,46-0,43 (m, 2H), 0,26-0,23 (m, 2H). Masa: m/z 489,4 (M+H)⁺.

35

40

Síntesis de SC_4091: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(2-metil-2-(metilsulfonil)propil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

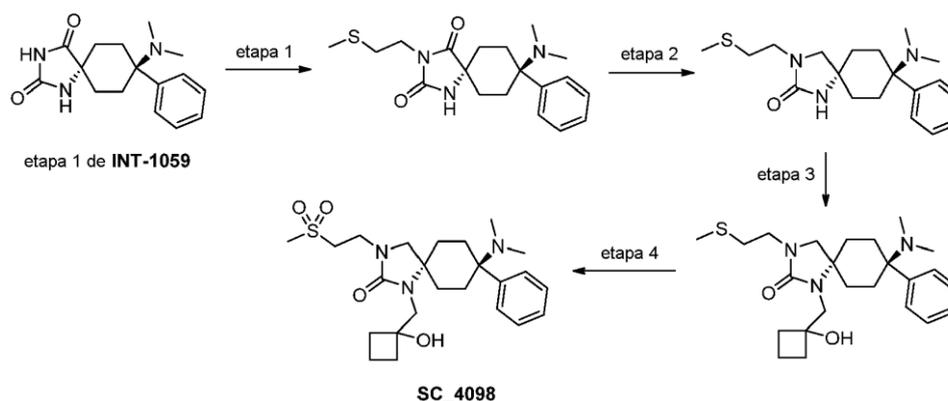


A una solución de 1-ciclobutilmetil-8-dimetilamino-3-(2-metil-2-metilsulfanilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (45 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en THF/H₂O (6 mL, 5:1) se añadió oxona (119 mg, 0,19 mmol, 1,9 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se inactivó con NaHSO₃, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida.

- 5 El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, 1,5 % de MeOH en DCM) para producir 1-ciclobutilmetil-8-dimetilamino-3-(2-metanosulfonil-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4091**) (100 mg, 0,17 mmol, 94 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H a 100 °C (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,33-7,24 (m, 5H), 3,41 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,10 (d, 2H, J = 7,04 Hz), 2,87 (s, 3H), 2,63-2,56 (m, 3H), 2,12-2,01 (m, 10H), 1,83-1,81 (m, 4H), 1,47-1,27 (m, 10H). Masa: m/z 576,0 (M+H)⁺.

10

Síntesis de SC_4098: TRANS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



15

Etapa 1: TRANS-8-(dimetilamino)-3-(2-(metiltio)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

- En analogía con el método descrito para **SC_4034**, se hizo reaccionar TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona (etapa 1 de **INT-1059**) con 1-bromo-2-metilsulfaniletano para convertirla en TRANS-8-(dimetilamino)-3-(2-(metiltio)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona. Masa: m/z 362,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: TRANS-8-(dimetilamino)-3-(2-(metiltio)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- A una suspensión de LiAlH₄ (315 mg, 8,31 mmol, 6,0 eq.) en THF (10 mL) se añadió una solución de TRANS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfaniletetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (500 mg, 1,38 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 mL) a 0 °C en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con Na₂CO₄ ac. sat. (10 mL). La suspensión resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la torta del filtro se lavó con 10 % de MeOH en DCM (30 mL). El filtrado combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en HCOOH (15 mL) y se añadió poco a poco NaBH₄ (314 mg, 8,31 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, a continuación se basificó con NaHCO₃ ac. sat. hasta pH~8 y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener TRANS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfaniletetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona bruta (400 mg, 1,29 mmol, 83 %) como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 348,4 (PM calc. = 347,52).

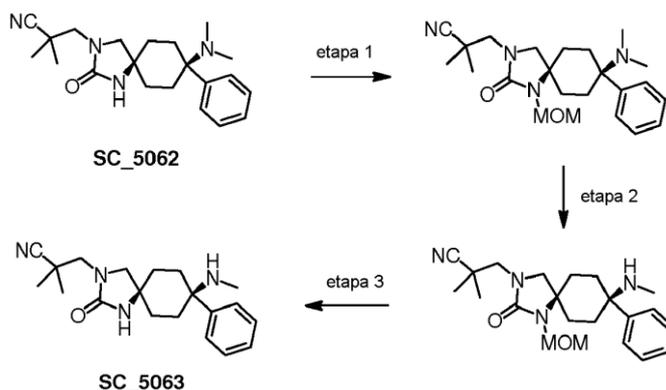
Etapa 3: TRANS-8-dimetilamino-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-(2-metilsulfaniletetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- A una solución de TRANS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfaniletetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (450 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (10 mL) se añadió NaOH (363 mg, 9,07 mmol, 7,0 eq.) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min, a continuación se enfrió a TA y se añadió 1-oxaespiro[2.3]hexano (435 mg, 5,18 mmol, 4,0 eq.). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 48 h, a continuación se inactivó con agua helada (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra; 4 % de MeOH/DCM) para producir TRANS-8-dimetilamino-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-(2-metilsulfaniletetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (120 mg, 0,27 mmol, 21 %) como un líquido marrón. CL-EM: m/z [M+1]⁺ = 432,0 (PM calc. = 431,64).

Etapa 4: TRANS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_4098)

En analogía con el método descrito para la etapa 2 de **SC_4038**, se hizo reaccionar TRANS-8-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclobutilmetil)-3-(2-metilsulfaniletal)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona con oxona para convertirla en TRANS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_4098**). Masa: m/z 464,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,39-7,28 (m, 5H), 5,35 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 4H), 2,97-2,95 (m, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,67 (bs, 2H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,77-1,63 (m, 6H), 1,50-1,27 (m, 5H), 1,05-0,98 (m, 1H).

10

Síntesis de SC_5063: CIS-2,2-dimetil-3-(8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)propanonitrilo

15

Etapa 1: CIS-3-(8-dimetilamino)-1-(metoximetil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo

A una solución de CIS-3-(8-dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (**SC_5062**) (1,8 g, 5,08 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 mL) se añadió NaH (95 %, 366 mg, 15,25 mmol, 3,0 eq.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a TA. Se añadió una solución de cloruro de metoximetilo (0,57 mL, 7,62 mmol, 1,5 eq.) en THF (5 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra; 0,2 % de MeOH/DCM) para producir CIS-3-(8-dimetilamino)-1-(metoximetil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (700 mg, 1,75 mmol, 34 %) como un sólido pegajoso blanquecino. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 399,3 (PM calc. = 398,54).

20

25

Etapa 2: CIS-3-(1-(metoximetil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo

A una solución de CIS-3-(8-(dimetilamino)-1-(metoximetil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (700 mg, 1,75 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (20 mL) y THF (10 mL) se añadió N-yodosuccinimida (590 mg, 2,63 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y NaOH ac. 1 N (5 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar CIS-3-(1-(metoximetil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (350 mg, 0,911 mmol, 52 %), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 385,2 (PM calc. = 384,52).

35

40

Etapa 3: CIS-2,2-dimetil-3-(8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)propanonitrilo (SC_5063)

A una solución de CIS-3-(1-(metoximetil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (400 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 mL) se añadió HCl ac. 2 M (30 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH ac. 2 M y se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar CIS-2,2-dimetil-3-(8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)propanonitrilo (**SC_5063**) (300 mg, 0,882 mmol, 84 %) que fue 95,72 % puro según la CLAR. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 341,27 (PM calc. = 340,46). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,42-7,19 (m, 5H), 6,78

45

(bs, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 1,96-1,85 (m, 7H), 1,66 (s bs, 2H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,25 (s, 6H).

Para el **resto de compuestos de ejemplo**, la última etapa de síntesis en analogía con los métodos descritos anteriormente se presenta en la tabla siguiente. Las síntesis de los componentes básicos y los productos intermedios se han descrito anteriormente en esta solicitud o se pueden realizar en analogía con los métodos descritos en esta solicitud o mediante métodos conocidos por el experto en la materia. Tal experto también sabrá qué componentes básicos y productos intermedios deben elegirse para la síntesis de cada compuesto ejemplar.

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	m/z del [M+H] ⁺
SC_4002	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	19-bromo-2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecano	SC_4003	620,4
SC_4004	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	22-bromo-2,5,8,11,14,17,20-heptaoadocosano	SC_4003	664,4
SC_4005	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	16-bromo-2,5,8,11,14-pentaohexadecano	SC_4003	576,4
SC_4006	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano	SC_4003	444,3
SC_4007	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxi)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	1-bromo-2-metoxietano	SC_4003	400,3
SC_4008	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	13-bromo-2,5,8,11-tetraoxatridecano	SC_4003	532,4
SC_4009	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	1-bromo-2-(metilsulfoni)etano	SC_4025	448,3
SC_4011	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	1-bromo-2-(metilsulfoni)etano	SC_4025	464,3
SC_4014	CIS-3-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo	INT-799	3-bromo-2,2-dimetilpropionitrilo	SC_4025	423,3
SC_4017	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	25-bromo-2,5,8,11,14,17,20,23-octaopentacosano	SC_4003	708,5
SC_4018	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-metil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	yoduro de metilo	SC_4025	356,3
SC_4021	CIS-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4011	---	SC_4010	450,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	m/z [M+H] ⁺
SC_4022	CIS-3-[1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]propionitrilo	SC_4029	--	SC_4010	397,3
SC_4024	CIS-2-[1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]acetoneitrilo	SC_4030	--	SC_4010	383,2
SC_4026	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	4-(2-bromoetil)morfolina	SC_4025	471,3
SC_4029	CIS-3-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]propionitrilo	INT-799	3-bromopropanonitrilo	SC_4025	411,3
SC_4030	CIS-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]acetoneitrilo	INT-799	2-bromoacetoneitrilo	SC_4025	397,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4035	CIS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-1-(oxetan-3-ilmetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4032	éster oxetan-3-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico	SC_4034	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7,34-7,25 (m, 5H), 4,59 (t, 2H, 6,64 Hz) 4,35 (bs, 2H), 3,48 (bs, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,13 (bs, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,67-2,65 (m, 2H), 1,97 (s, 8H), 1,41-1,30 (m, 4H).	450,1
SC_4036	CIS-8-dimetilamino-1-(3-metoxipropil)-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4032	1-bromo-3-metoxipropano	SC_4034	RMN ¹ H (CDCl3, 400 MHz), δ (ppm) = 7,35-7,25 (m, 5H, fusionado con CDCl3), 3,64 (t, 2H, J = 6,32 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 6,08 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 4H).	452,3
SC_4039	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[[4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	1,6-dioxaespiro[2.5]octano	SC_4027	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,31 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,03-3,01 (m, 4H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 10H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 6H).	456,3
SC_4040	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-tetrahidropiran-4-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	4-metilbencenosulfonato tetrahidro-2H-piran-4-ilo	SC_4027	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,34-7,25 (m, 5H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,46-1,23 (m, 6H), 0,91 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,24 (m, 2H).	412,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4041	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[[4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il]metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano (etapa 1)	SC_4027 (para la etapa 1), SC_4038 (para la etapa 2)	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,23 (m, 5H), 5,02 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,17-3,03 (m, 6H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 10H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,80-1,66 (m, 4H), 1,34-1,31 (m, 4H).	504,3
SC_4042	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidrociclobutilmetil)-8-fenil-3-tetrahidropiran-4-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo	SC_4027	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,23 (m, 5H), 6,05 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,36-3,35 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,06-1,83 (m, 12H), 1,65-1,58 (m, 3H), 1,48-1,32 (m, 7H).	442,3
SC_4043	CIS-1-[[8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]metil]ciclobutano-1-carbonitrilo	SC_4032	éster 1-cianociclobutilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico	SC_4034	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7,33-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 3 H), 3,69-3,66 (t, 2H, J = 5), 3,41 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,67-2,64 (d, 2H, J = 13,4), 2,45 (bs, 4H), 2,19-2,08 (m, 4H), 2,02 (s, 6H), 1,46-1,39 (m, 2H).	473,2
SC_4045	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidrociclobutilmetil)-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il]metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano (etapa 1)	SC_4044 (para la etapa 1), etapa 2 de SC_4038 (para la etapa 2)	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,25 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,16-3,09 (m, 6H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,06-2,03 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,89-1,87 (m, 6H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,45-1,31 (m, 5H).	520,3
SC_4046	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-(1,1-dioxotian-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo (etapa 1)	SC_4044 (para la etapa 1), etapa 2 de SC_4038 (para la etapa 2)	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,26 (m, 5H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 8H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,32-2,04 (m, 12H), 1,46-1,39 (m, 4H), 1,02-0,99 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,34-0,30 (m, 2H).	460,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4047	CIS-8-dimetilamino-3-(1,1-dioxotian-4-il)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo (etapa 1)	SC_4044 (para la etapa 1), etapa 2 de SC_4038 (para la etapa 2)	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,33-3,31 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 6H), 1,97 (s, 6H), 1,88-1,85 (m, 4H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,50-1,29 (m, 5H).	490,3
SC_4049	CIS-3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4054	cloruro de benzoilo	SC_4048	RMN ¹ H (CDCl3): δ 7,40-7,34 (m, 7H), 7,30-7,27 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,78 (br m, 1H), 3,90-3,05 (m, 5H), 2,80-2,77 (br m, 1H), 2,65 (d, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,82-1,62 (m, 3H), 1,46-1,41 (m, 5H), 1,04-0,99 (m, 1H), 0,53-0,50 (m, 2H), 0,33-0,30 (m, 2H).	515,4
SC_4050	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[1-(piridina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4054	clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo	SC_4048	RMN ¹ H (CDCl3): δ 8,67-8,66 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,25-7,24 (m, 2H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 5H), 2,82 (t, 1H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 5H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,53-0,50 (m, 2H), 0,34-0,33 (m, 2H).	516,3
SC_4051	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	1,6-dioxaespiro[2.5]octano	SC_4044	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,33 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 6H), 0,95-0,90 (m, 1H), 0,46-0,43 (m, 2H), 0,30-0,21 (m, 2H).	442,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4053	CIS-3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4058	cloruro de acetilo	SC_4048	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 7,35-7,34 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,97-2,90 (m, 5H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,97-1,95 (m, 9H), 1,76 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 4H), 1,03-0,87 (m, 3H), 0,45-0,44 (m, 2H), 0,25-0,24 (m, 2H).	467,3
SC_4058	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	4-(tosiloxi)metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 1)	SC_4034 (para la etapa 1), etapa 2 de SC_4054 (para la etapa 2)	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 7,37-7,34 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,91-2,87 (m, 6H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,47-1,30 (m, 6H), 0,98-0,88 (m, 3H), 0,46-0,42 (m, 2H), 0,26-0,22 (m, 2H).	425,3
SC_4059	CIS-3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 1), cloruro de benzolio (etapa 3)	SC_4054 (para las etapas 1,2), SC_4048 (para la etapa 3)	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 7,42-7,23 (m, 10H), 6,67 (br s, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,93 (s, 6H), 1,77 (m, 4H), 1,55-1,35 (m, 6H).	461,3
SC_4060	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-[1-(piridina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo	SC_4054 (para las etapas 1,2), SC_4048 (para la etapa 3)	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 8,64-8,62 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 6H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,67 (br s, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 3H), 2,78 (t, 1H), 2,36-2,33 (m, 2H), 1,93 (s, 6H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,61-1,52 (m, 3H), 1,49-1,35 (m, 3H).	462,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4061	CIS-3-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	cloruro de acetilo	SC_4054 (para las etapas 1,2), SC_4048 (para la etapa 3)	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,36-7,23 (m, 5H), 6,68 (br, s, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 3H), 2,32 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 9H), 1,78-1,76 (m, 4H), 1,50-1,46 (m, 3H), 1,33-1,30 (m, 3H).	399,3
SC_4062	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano (etapa 1)	SC_4044 (para la etapa 1), etapa 2 de SC_4038 (para la etapa 2)	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,33 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 4H), 2,97-2,92 (m, 4H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,38-1,31 (m, 4H), 0,94-0,91 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 2H), 0,26-0,24 (m, 2H).	490,3
SC_4063	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	bromoacetato de terc-butilo (etapa 1), bromuro de metilmagnesio (etapa 3)	SC_4055	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 7,37-7,33 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,91-1,83 (m, 3H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 3H), 1,04 (s, 6H).	430,3
SC_4066	CIS-8-dimetilamino-1,3-bis(2-metilsulfonilmetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-2-metilsulfonilmetano	SC_4003	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ 7,40-7,32 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,46-3,31 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,45-1,36 (m, 4H).	380,2
SC_4067	CIS-N-1-[[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]metil]ciclopropil]acetamida	SC_4064	cloruro de acetilo	SC_4048	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7,98 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 3,25 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,89 (d, 2H, J = 6,48 Hz), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,67 (s, 3H), 1,44-1,36 (m, 4H), 0,91 (bs, 1H), 0,62-0,42 (m, 6H), 0,25-0,23 (m, 2H).	439,1

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4068	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4058	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	SC_4056	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,96-2,75 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,40-1,32 (m, 4H), 1,20-1,17 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 0,46-0,44 (m, 2H), 0,26-0,24 (m, 2H).	503,4
SC_4069	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1051	5-bromopirimidina	SC_4056	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,72 (s amplio, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,90-2,89 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,79-1,69 (m, 5H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 2H).	449,3
SC_4070	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1050	5-bromopirimidina	SC_4056	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,71 (br s, 1H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,28 (br s, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,78 (br m, 4H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,34-1,33 (m, 2H).	435,3
SC_4072	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-metil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1052	cloruro de 4-clorobutanolo (etapa 1)	SC_4048 (etapa 1), procedimiento descrito (etapa 2)	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 0,93-0,92 (m, 1H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,27-0,24 (m, 2H).	467,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4073	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-1,2,2-tiazolidin-2-il)-2-metilpropil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1052	cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (etapa 1)	SC_4072	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 4H), 2,93 (d, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,40-1,36 (m, 4H), 1,29 (s, 6H), 0,93-0,92 (m, 1H), 0,46-0,44 (m, 2H), 0,26-0,24 (m, 2H).	503,3
SC_4074	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(benciloxi)tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo	SC_4052	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,34 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,61-3,51 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,06-2,03 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 9H).	486,4
SC_4075	CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	4-allyl-4-(benciloxi)tetrahidro-2H-tiopirano	SC_4071	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,23 (m, 5H), 4,76 (s, 1H), 3,16-3,10 (m, 6H), 3,01 (d, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,02-1,82 (m, 14H), 1,80-1,65 (m, 5H), 1,58 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 2H).	518,3
SC_4076	CIS-3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1051	cloruro de acetilo	SC_4048	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 7,37-7,23 (m, 5H), 6,72 (b s, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 9H), 1,79-1,68 (m, 5H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 1H).	413,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4077	CIS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletíl)-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4032	2-cloro-1-pirrolidin-1-iletanona	SC_4003	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ 7,38-7,30 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,53-3,48 (m, 5H), 3,35-3,27 (m, 5H), 2,96 (s, 3H), 2,67-2,59 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 10H), 1,77 (p, 2H), 1,44-1,34 (m, 4H).	491,3
SC_4078	TRANS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletíl)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1059	1-bromo-2-metilsulfoniletano	SC_4003	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 7,35-7,24 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 3,50 (t, 2H, J = 6,46 Hz), 3,31-3,22 (m, 4H), 2,95 (3H, fusionado con DMSO-agua), 2,17 (bs, 2H), 1,99 (bs, 8H), 1,72 (bs, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H).	380,2
SC_4079	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[2-(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-iletíl)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	4-ailil-4-(benciloxi)tetrahidro-2H-tiopirano	SC_4071	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,33 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,13 (br s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,20-3,11 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,89-1,85 (m, 8H), 1,64-1,60 (m, 3H), 1,43-1,32 (m, 4H).	534,3
SC_4081	CIS-N-[2-[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ilt]-1,1-dimetilti]acetamida	INT-1052	cloruro de acetilo	SC_4048	RMN ¹ H (CDCl3, 400 MHz), δ (ppm) = 7,53 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 5H), 3,28 (s, 2H), 3,08-3,04 (m, 4H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,87 (s, 3H), 1,51-1,41 (m, 4H), 1,35 (s, 6H), 1,02 (bs, 1H), 0,53-0,51 (m, 2H), 0,33-0,32 (m, 2H).	441,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4082	Amida de ácido CIS-N-[2-[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-1,1-dimetiletil]metanosulfónico	INT-1052	cloruro de metanosulfonilo	SC_4048	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,34-7,25 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,10-3,05 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,37 (s, 6H), 1,01-0,99 (m, 1H), 0,52-0,50 (m, 2H), 0,32 (m, 2H).	477,2
SC_4083	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[2-(3-hidroxiacetan-3-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	3-(benciloxi)-3-viniloxetano	SC_4071	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,26-7,25 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,39 (d, 2H), 4,33 (d, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,17-3,14 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,91-1,86 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,43-1,40 (m, 4H), 1,38-1,31 (m, 1H).	458,3
SC_4085	CIS-N-[2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-1,1-dimetiletil]acetamida	INT-1053	cloruro de acetilo	SC_4048	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,48 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 5,95 (s, 1H), 3,29-3,26 (m, 4H), 3,06 (s, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 4H), 1,93 (s, 6H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,60-1,59 (m, 1H), 1,43-1,26 (m, 5H), 1,13 (m, 6H).	471,3
SC_4086	Amida de ácido CIS-N-[2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-1,1-dimetiletil]metanosulfónico	INT-1053	cloruro de metanosulfonilo	SC_4048	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,35-7,25 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 3H), 2,08-2,03 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 7H), 1,21 (s, 6H).	507,1

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4087	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-piridin-3-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4054	3-bromopiridina	SC_4056	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 8,26 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,14 (t, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,44 (t, 2H), 1,32 (d, 2H), 0,94-0,90 (m, 1H), 0,47-0,44 (m, 2H), 0,28-0,25 (m, 2H).	488,4
SC_4088	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(2-metilsulfoniletil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1063	1-bromo-2-metilsulfonileetano	SC_4032	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ 7,44-7,36 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (dt, 1H), 7,10 (td, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,93 (d, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,45-1,33 (m, 4H), 0,93 (tdd, 1H), 0,50-0,41 (m, 2H), 0,31-0,22 (m, 2H).	452,2
SC_4089	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4054	4-bromopiridina	SC_4056	RMN ¹ H (DMSO d6): δ 8,09-8,08 (d, 2H), 7,33-7,30 (m, 4H), 7,24-7,23 (m, 1H), 6,77-76 (d, 2H), 3,98-3,96 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 4H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 6H), 1,59-1,56 (m, 4H), 1,42-1,37 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 2H), 0,91-0,90 (m, 1H), 0,46-0,43 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).	488,4

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4090	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[2-metil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1053	cloruro de 4-clorobutanoilo (etapa 1)	SC_4072	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,07-2,03 (m, 4H), 1,96 (s, 6H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,45-1,43 (m, 2H), 1,41 (m, 3H), 1,35-1,31 (m, 6H).	497,4
SC_4092	TRANS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metil-2-metilsulfonilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1056	-	SC_4091	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7,44-7,29 (m, 5H), 3,38 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,64 (d, 2H, J = 12,24 Hz), 2,60 (d, 2H, J = 7,24 Hz), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,90 (s, 6H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,42-1,33 (m, 6H), 1,27 (s, 6H).	476,3
SC_4093	CIS-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo[1,2]liazolidin-2-il)-2-metilpropil]-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (etapa 1)	SC_4072	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 4H), 3,10 (s, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 6H), 1,96 (s, 6H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 3H), 1,32 (s, 6H).	533,3
SC_4094	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1063	1,6-dioxaespiro[2.5]octano	SC_4044	RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 7,34-7,29 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,58-1,49 (m, 4H), 1,47-1,42 (m, 4H), 1,02 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 2H), 0,33-0,31 (m, 2H)	460,3

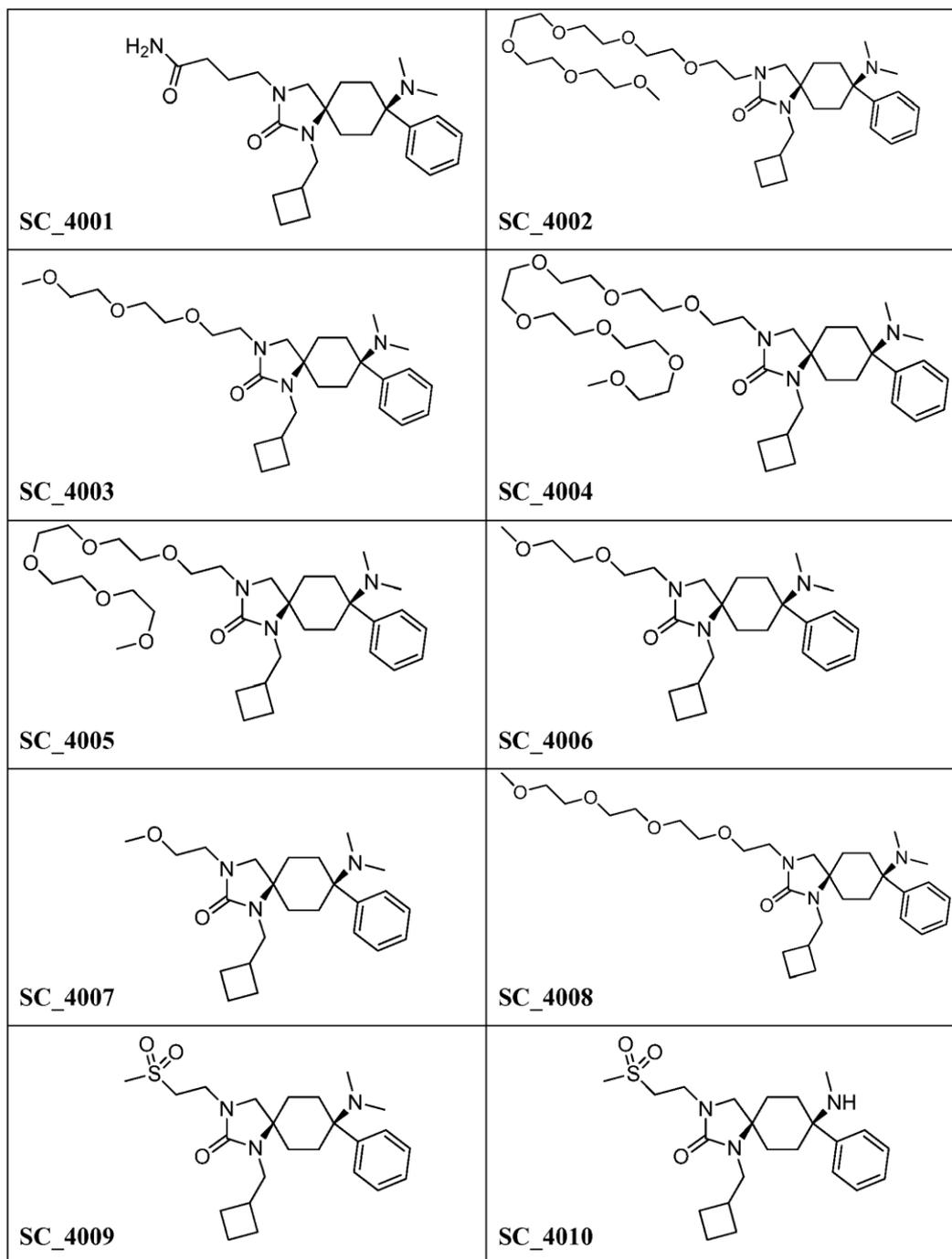
Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4095	CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-3-(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1072	5-bromopirimidina	SC_4056		519,3
SC_4097	CIS-2-[8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonil)etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetilacetamida	SC_4032	2-cloro-N,N-dimetilacetamida	SC_4003	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ 7,35 (d, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,64 (d, 2H), 2,02-1,86 (m, 8H), 1,44-1,35 (m, 4H).	465,3
SC_4099	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1073	5-bromopirimidina	SC_4056		507,3
SC_4100	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(3-fluorofenil)-8-(metilamino)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_4088		SC_4010		438,2
SC_4101	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	1-oxaespiro[2.3]hexano	SC_4044		
SC_4102	CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]-1-(1-hidroxiciclobutil)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1074	1-oxa-6-fiaespiro[2.5]octano (etapa 1)	SC_4044 (para la etapa 1), etapa 2 de SC_4038 (para la etapa 2)		
SC_4103	CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1074	1,6-dioxaespiro[2.5]octano	SC_4044		

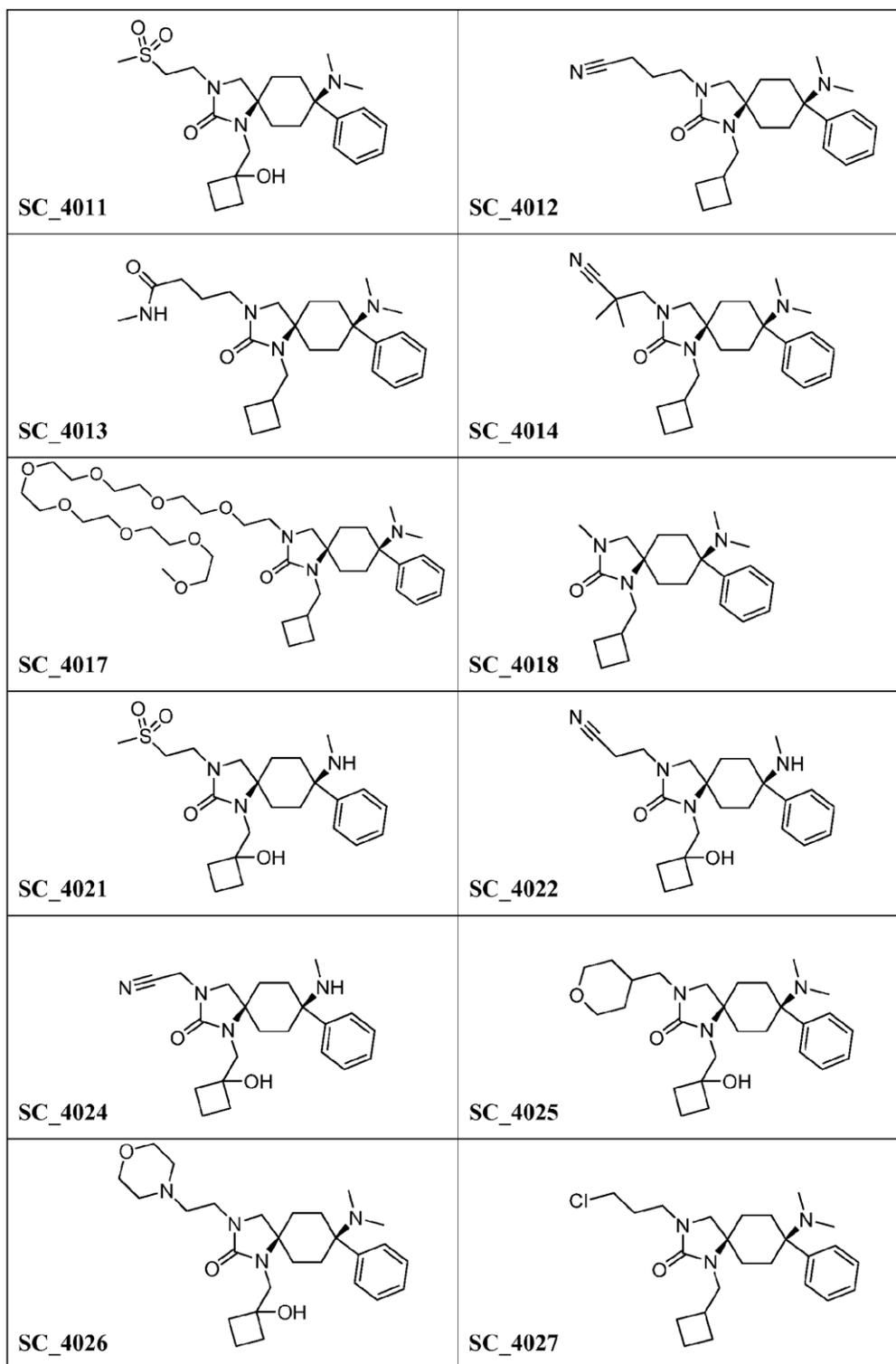
Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4104	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-((4-hidroxil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1063	1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano (etapa 1)	SC_4044 (para la etapa 1), etapa 2 de SC_4038 (para la etapa 2)		
SC_4105	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(oxetan-3-ilmetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	3-(bromometil)oxetano	SC_4032		
SC_4106	CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-((S)-1-(tiofen-3-il)propan-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	metanosulfonato de (R)-1-(tiofen-3-il)propan-2-ilo	SC_4032		398,2
SC_4107	CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-bis((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-metilbencenosulfonato de (1-(trifluorometil)ciclopropil)metilo	SC_4032		
SC_4108	CIS-8-(dimetilamino)-1,3-bis((1-fluorociclopropil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-metilbencenosulfonato de (1-fluorociclopropil)metilo	SC_4032		
SC_4109	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	(3-(bromometil)oxetan-3-il)metanol	SC_4032		
SC_4110	CIS-3-((3-aminoxetan-3-il)metil)-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	(3-(bromometil)oxetan-3-il)carbarnato de terc-butilo	SC_4034 (para la etapa 1), etapa 2 de SC_4054 (para la etapa 2)		
SC_4111	CIS-3-(8-(dimetilamino)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo	INT-983	4-metilbencenosulfonato de (1-cianociclobutil)metilo	SC_4032		

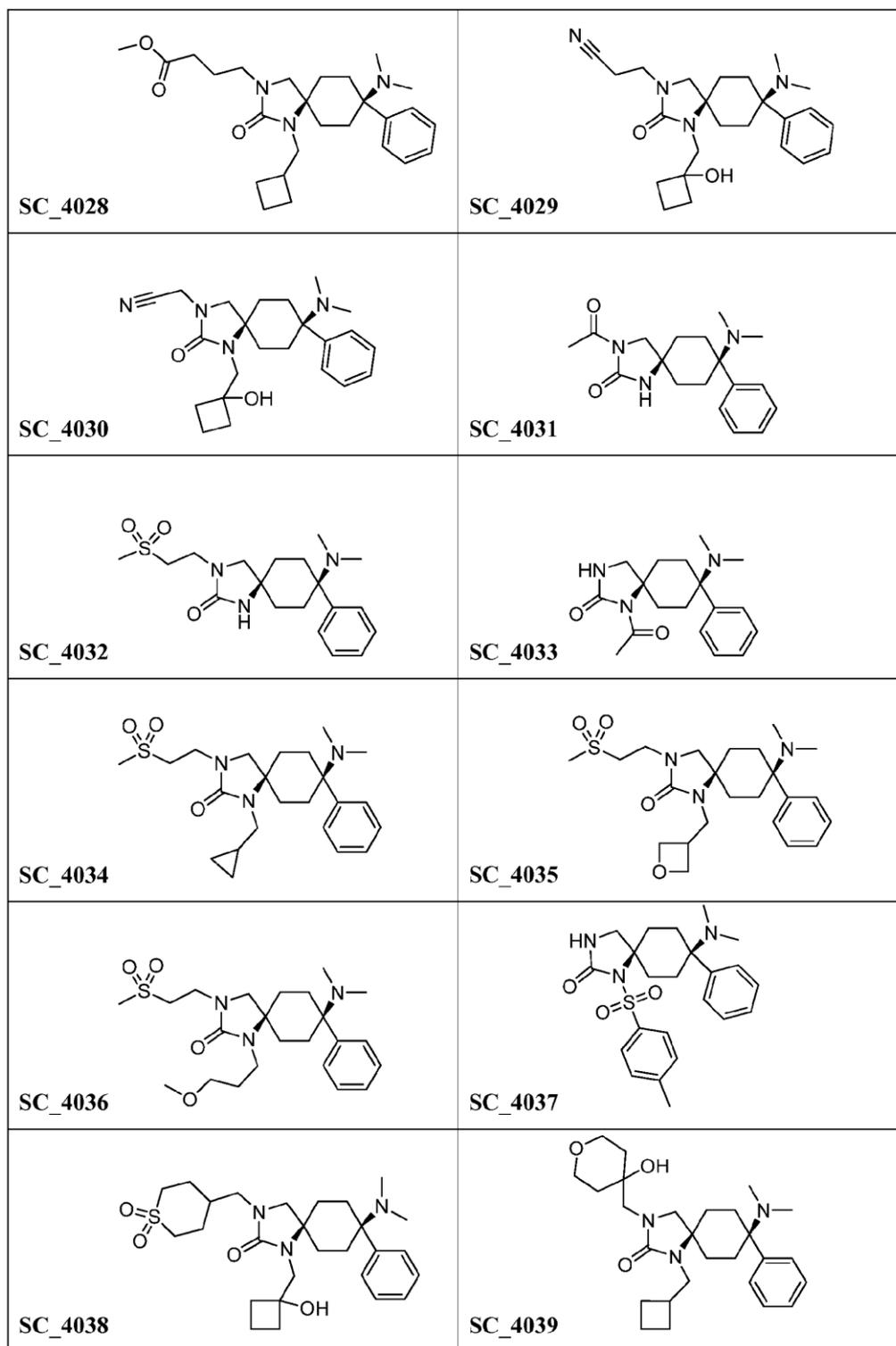
Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_4112	CIS-3-(8-(dimetilamino)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo	INT-976	4-metilbencenosulfonato de 2-ciano-2-metilpropilo (etapa 1), 4-metilbencenosulfonato de (1-fluorociclopropil)metilo (etapa 2)	SC_4032 (etapa 1), SC_4034 (etapa 2)		
SC_5061	CIS-3-[8-(etilmetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo	INT-797	3-bromo-2,2-dimetilpropionitrilo	etapa 1 de INT-897	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz, a 100 °C), δ (ppm) = 7,34-7,21 (m, 5H), 6,70 (bs, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,45-1,37 (bs, 2H), 1,27 (s, 6H), 0,93 (t, 3H, 6,8 Hz).	369,2
SC_5062	CIS-3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropionitrilo	INT-976	3-bromo-2,2-dimetilpropionitrilo	etapa 1 de INT-897	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7,35-7,24 (m, 5H), 7,03 (bs, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,32 (bs, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,82 (bs, 4H), 1,38 (bs, 2H), 1,24 (s, 6H).	355,2
SC_5065	CIS-3-[8-(etilmetilamino)-1-metil-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo	SC_5061	yoduro de metilo	etapa 1 de INT-953	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7,34-7,22 (m, 5H), 3,38 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,71-2,64 (m, 5H), 2,19-2,16 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,37-1,30 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 0,98 (t, 3H, J = 6,48 Hz).	383,2
SC_5068	CIS-3-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropionitrilo	INT-1008	3-bromo-2,2-dimetilpropionitrilo	etapa 1 de INT-897	RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7,42 (d, 12H, J = 7,32 Hz), 7,30 (t, 2H, J = 7,20 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 7,12 Hz), 6,78 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,05 (m, 7H), 1,67-1,43 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 0,91 (t, 3H, J = 6,78 Hz).	355,1

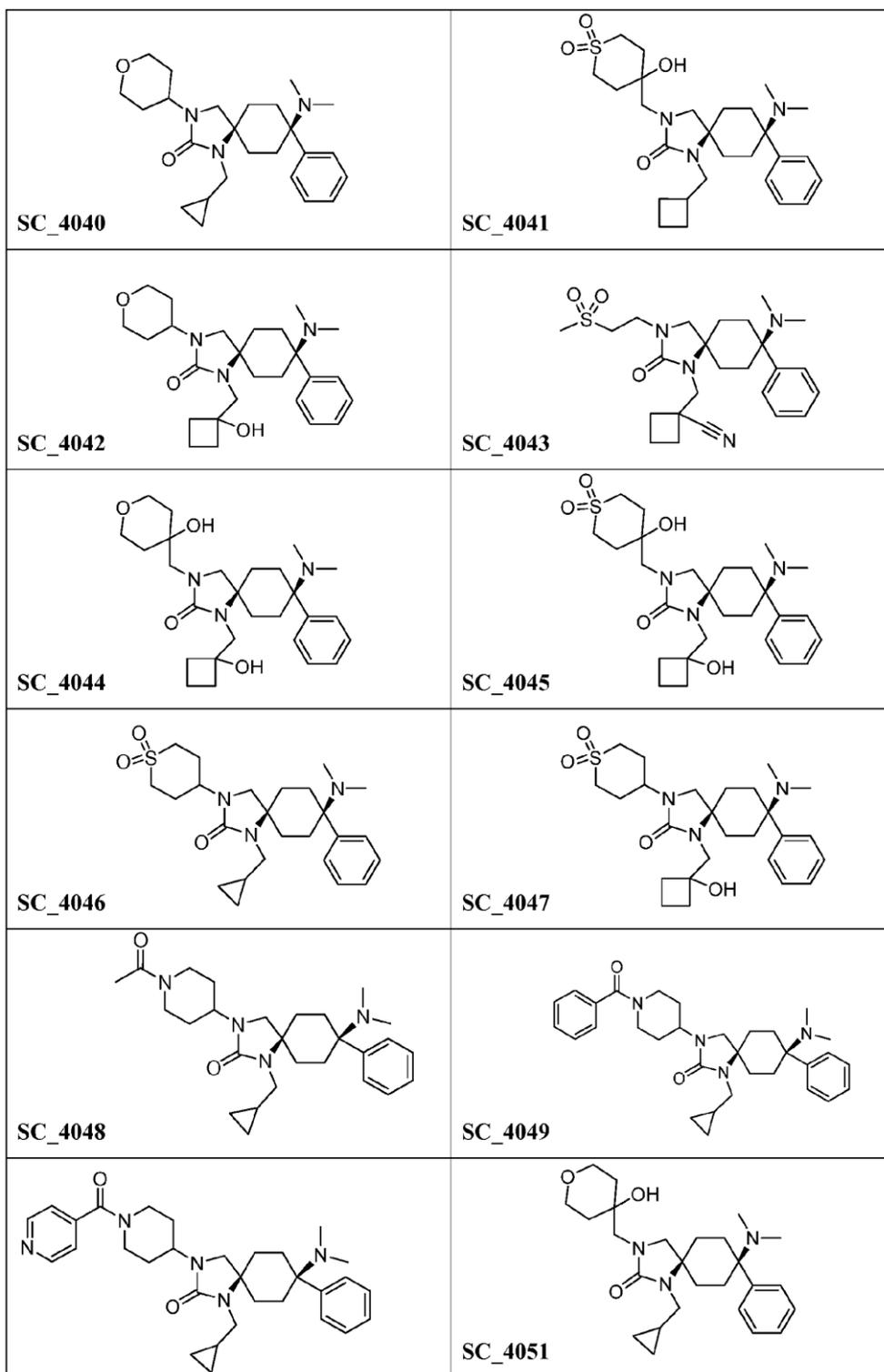
Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	en analogía con el método	Datos de RMN ¹ H	m/z (M+H) ⁺
SC_5080	TRANS-3-[1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo	INT-1059	3-bromo-2,2-dimetilpropionitrilo (etapa 1), bromuro de ciclopropilmetilo (etapa 2)	etapa 1 de INT-897 (para la etapa 1), etapa 1 de INT-953 (para la etapa 2)	RMN ¹ H a 20 °C (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7,44-7,28 (m, 5H), 3,46 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 1,91 (s, 6H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 0,51 (bs, 1H), 0,19-0,14 (m, 2H), (-0,22)-(-0,26) (m, 2H).	409,2

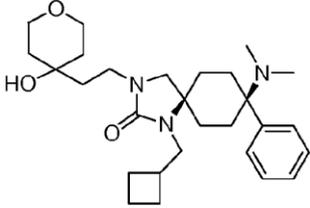
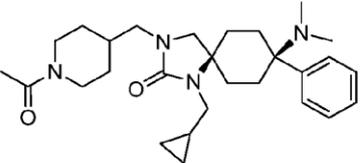
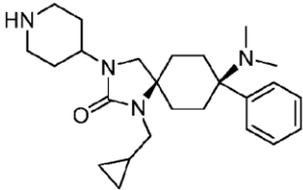
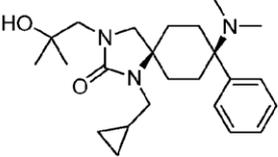
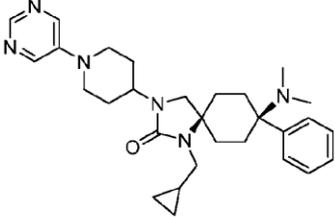
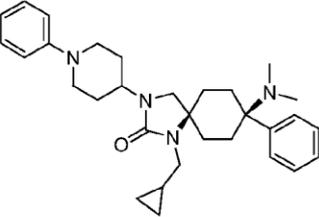
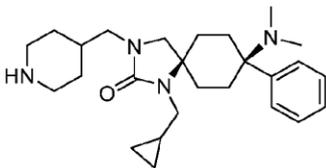
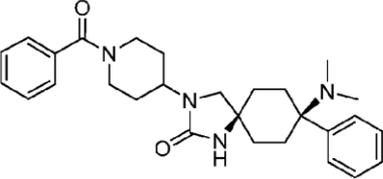
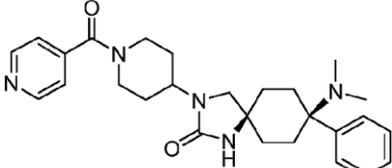
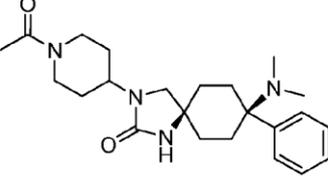
Estructura química de todos los ejemplos

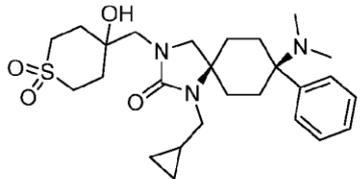
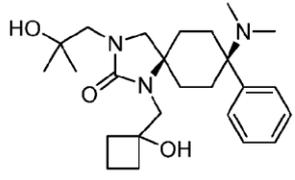
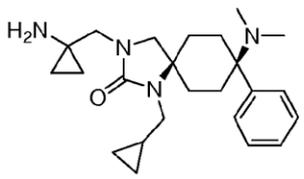
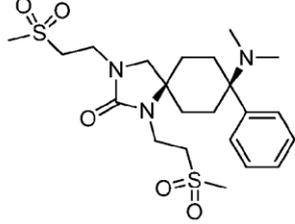
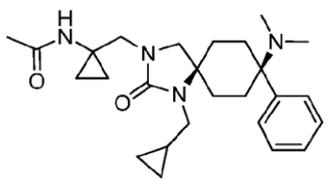
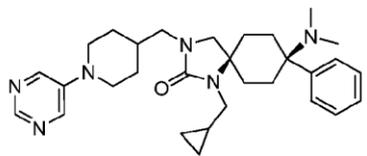
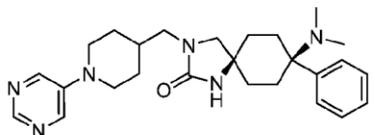
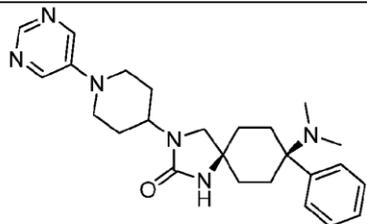
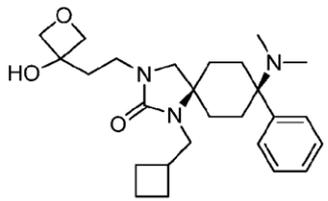
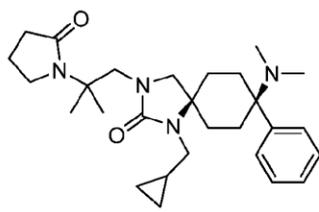
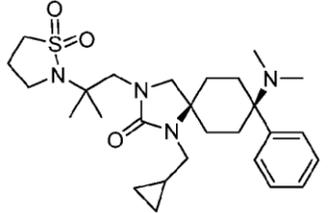
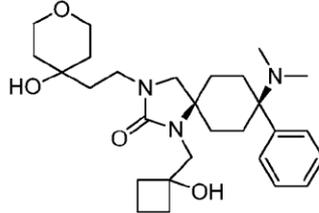


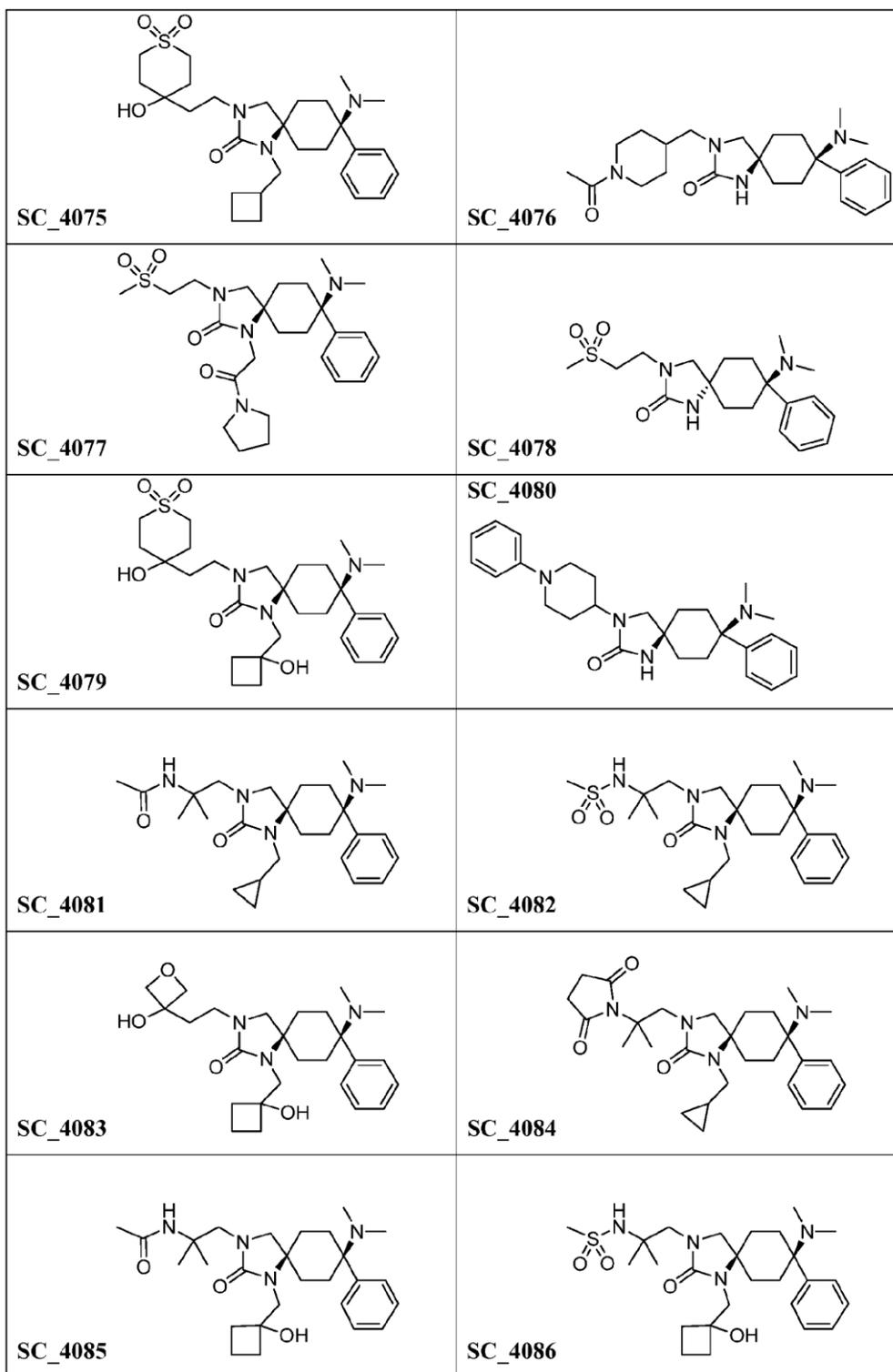


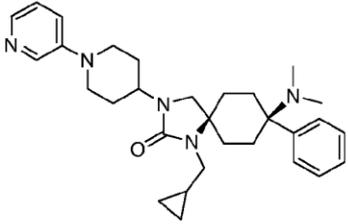
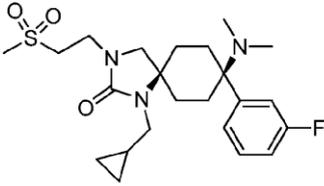
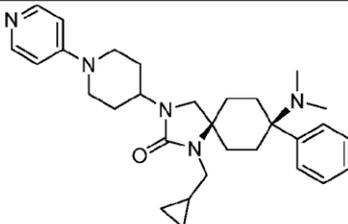
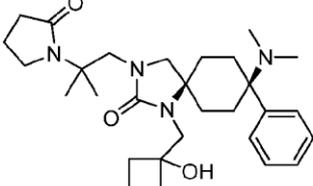
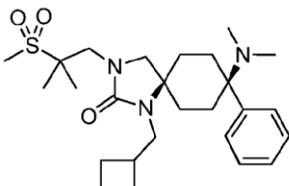
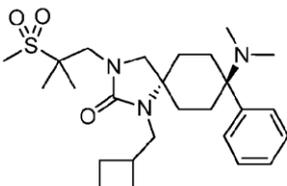
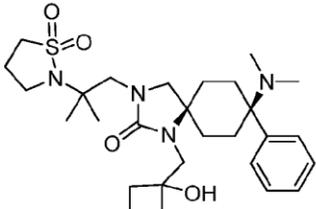
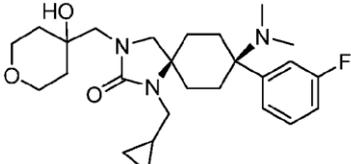
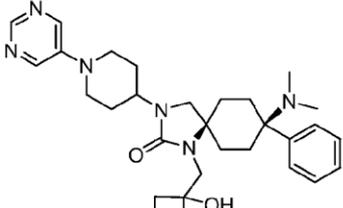
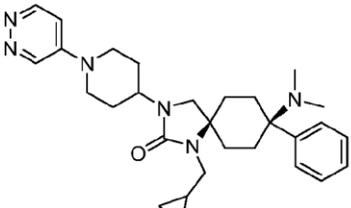
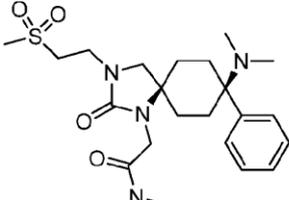
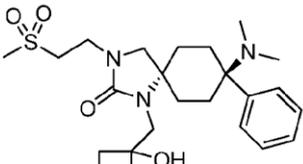


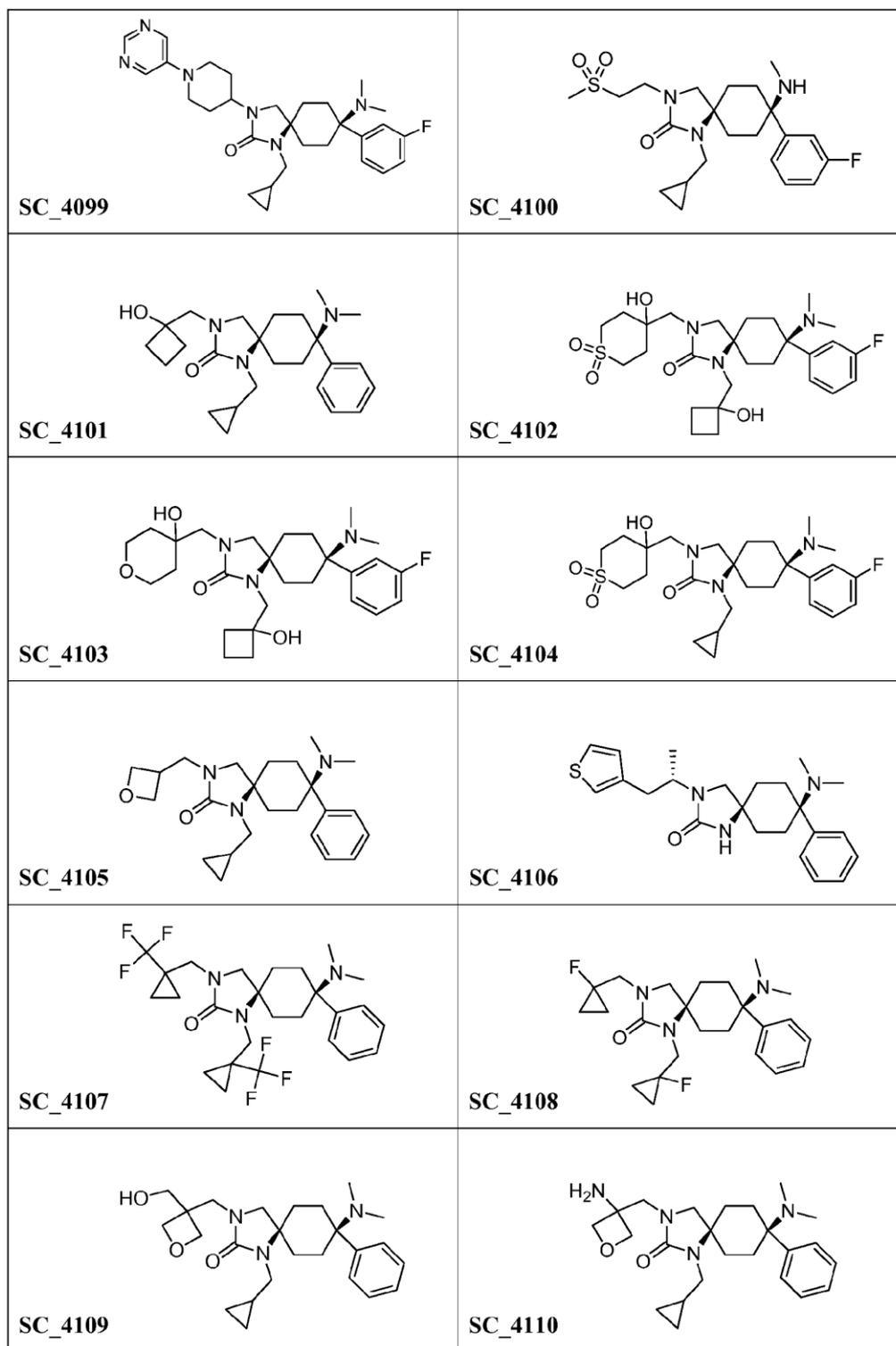


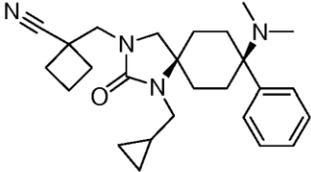
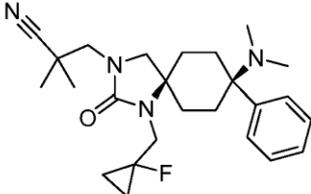
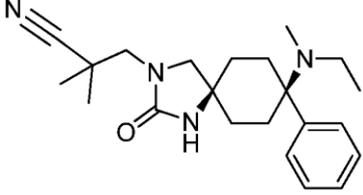
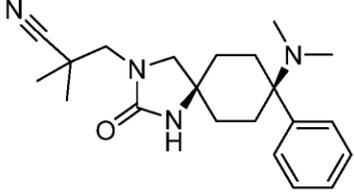
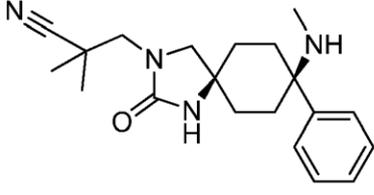
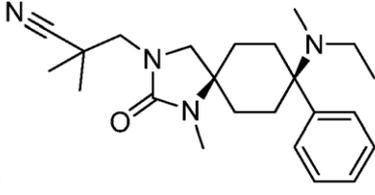
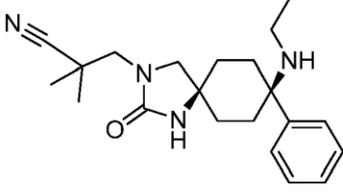
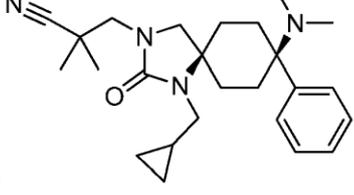
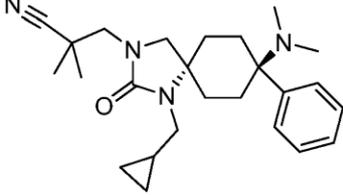
<p>SC_4050</p>	
<p>SC_4052</p> 	<p>SC_4053</p> 
<p>SC_4054</p> 	<p>SC_4055</p> 
<p>SC_4056</p> 	<p>SC_4057</p> 
<p>SC_4058</p> 	<p>SC_4059</p> 
<p>SC_4060</p> 	<p>SC_4061</p> 

<p>SC_4062</p> 	<p>SC_4063</p> 
<p>SC_4064</p> 	<p>SC_4066</p> 
<p>SC_4067</p> 	<p>SC_4068</p> 
<p>SC_4069</p> 	<p>SC_4070</p> 
<p>SC_4071</p> 	<p>SC_4072</p> 
<p>SC_4073</p> 	<p>SC_4074</p> 



 <p>SC_4087</p>	 <p>SC_4088</p>
 <p>SC_4089</p>	 <p>SC_4090</p>
 <p>SC_4091</p>	 <p>SC_4092</p>
 <p>SC_4093</p>	 <p>SC_4094</p>
 <p>SC_4095</p>	 <p>SC_4096</p>
 <p>SC_4097</p>	 <p>SC_4098</p>



<p>SC_4111</p> 	<p>SC_4112</p> 
<p>SC_5061</p> 	<p>SC_5062</p> 
<p>SC_5063</p> 	<p>SC_5065</p> 
<p>SC_5068</p> 	<p>SC_5075</p> 
<p>SC_5080</p> 	

Investigaciones farmacológicas

- 5 Investigación funcional sobre el receptor de opioides mu humano (hMOP), receptor de opioides kappa humano (hKOP), receptor de opioides delta humano (hDOP) y receptor del péptido nociceptina/orfanina FQ humano (hNOP)

Ensayo de fijación al receptor de péptidos opioides mu humano (hMOP)

- 10 El ensayo de fijación al receptor hMOP se realizó como un ensayo SPA (ensayo de proximidad por centelleo) homogéneo usando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) enriquecido con 0,052 mg/ml de albúmina de sérica bovina (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). El volumen final de ensayo (250 µl/pocillo) incluyó 1 nM de [N-alil-2,3-³H]naloxona como ligando (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA, EE. UU.) e indistintamente compuesto de ensayo en series de dilución o naloxona no marcada 25 µM para la determinación de la fijación inespecífica. El
- 15 compuesto de ensayo se diluyó con 25 % de DMSO en H₂O para producir una concentración final de DMSO de 0,5 %,

que también sirvió como control del vehículo correspondiente. El ensayo se inició mediante añadiendo perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (GE Healthcare UK Ltd., Buckinghamshire, Reino Unido) que se habían precargado con membranas de receptor hMOP (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA, EE. UU.). Después de la incubación durante 90 minutos a TA y la centrifugación durante 20 minutos a 500 rpm, se midió el grado de señal por medio de un contador β 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de la concentración inhibitoria semimáxima (CI50) que reflejan 50 % de desplazamiento de la fijación específica al receptor de [3 H]naloxona se calcularon mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K_i se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff. (Cheng y Prusoff. 1973).

10 **Ensayo de fijación al receptor de péptidos opioides kappa humano (hKOP)**

El ensayo de fijación al receptor hKOP se realiza como un ensayo SPA (ensayo de proximidad por centelleo) homogéneo usando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) enriquecido con 0,076 mg de BSA/ml. El volumen final de ensayo de 250 μ l por pocillo incluye 2 nM de [3 H]U69593 como ligando e indistintamente compuesto de ensayo en series de dilución o naloxona no marcada 100 μ M para la determinación de la fijación inespecífica. El compuesto de ensayo se diluye con 25 % de DMSO en H₂O para producir una concentración final de DMSO de 0,5 %, que también sirve como control del vehículo correspondiente. Los ensayos se inician mediante la adición de perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (1 mg de perlas de SPA/250 μ l de volumen final de ensayo por pocillo) que se han precargado durante 15 minutos a temperatura ambiente con membranas de receptor hKOP (14,8 μ g/250 μ l de volumen final de ensayo por pocillo). Después de una breve mezcla en un miniagitador, las placas de microtitulación se cubren con una tapa y las placas de ensayo se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después de esta incubación, las placas de microtitulación se sellan con una lámina de sellado adhesiva y se centrifugan durante 20 minutos a 500 rpm. El grado de señal se mide después de un breve retardo de 5 minutos por medio de un contador β 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de la concentración inhibitoria semimáxima (CI50) que reflejan un desplazamiento de 50 % de la fijación específica al receptor de [3 H]U69.593 se calculan mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K_i se calculan usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

30 **Ensayo de fijación al receptor de péptidos opioides delta humano (hDOP)**

El ensayo de fijación al receptor hDOP se realiza como un ensayo SPA homogéneo usando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM (pH 7,4). El volumen final de ensayo (250 μ l/pocillo) incluye 1 nM de [tirosil-3,5- 3 H]2-D-Ala-deltorfina II como ligando e indistintamente compuesto de ensayo en series de dilución o naloxona no marcada 10 μ M para la determinación de la fijación inespecífica. El compuesto de ensayo se diluye con 25 % de DMSO en H₂O para producir una concentración final de DMSO de 0,5 %, que también sirve como control del vehículo correspondiente. Los ensayos se inician mediante la adición de perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (1 mg de perlas de SPA/250 μ l de volumen final de ensayo por pocillo) que se han precargado durante 15 minutos a temperatura ambiente con membranas de receptor hDOP (15,2 μ g/250 μ l de volumen final de ensayo por pocillo). Después de una breve mezcla en un miniagitador, las placas de microtitulación se cubren con una tapa y las placas de ensayo se incuban durante 120 minutos a temperatura ambiente y se centrifugan durante 20 minutos a 500 rpm. El grado de señal se mide por medio de un contador β 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de la concentración inhibitoria semimáxima (CI50) que reflejan un desplazamiento de 50 % de la fijación específica al receptor de [tirosil-3,5- 3 H]2-D-Ala-deltorfina II se calculan mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K_i se calculan usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

45 **Ensayo de fijación al receptor del péptido nociceptina/orfanina FQ humano (hNOP)**

El ensayo de fijación al receptor hNOP se realizó como un ensayo SPA (ensayo de proximidad de centelleo) homogéneo usando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM (pH 7,4). El volumen final de ensayo (250 μ l/pocillo) incluyó 0,5 nM de [leucil- 3 H]nociceptina como ligando (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, EE. UU.) e indistintamente compuesto de ensayo en series de dilución o nociceptina no marcada 1 μ M para la determinación de la fijación inespecífica. El compuesto de ensayo se diluyó con 25 % de DMSO en H₂O para producir una concentración final de DMSO de 0,5 %, que también sirvió como control del vehículo correspondiente. El ensayo se inició mediante añadiendo perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (GE Healthcare UK Ltd., Buckinghamshire, Reino Unido) que se habían precargado con membranas de receptor hMOP (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA, EE. UU.).

Después de la incubación durante 60 minutos a TA y la centrifugación durante 20 minutos a 500 rpm, el grado de señal se midió por medio de un contador β 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de la concentración inhibitoria semimáxima (CI50) que reflejan un desplazamiento de 50 % de la fijación específica al receptor de [3 H]nociceptina se calcularon mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K_i se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff. (Cheng y Prusoff. 1973).

Ejemplo	hNOP Ki [nM]	hMOP Ki [nM] o % de μ inhibición a 1M
SC_4001	2.3	80.5
SC_4002	28	755
SC_4003	7.7	39.5
SC_4004	44	305
SC_4005	19	64.5
SC_4006	3.6	16
SC_4007	2.6	58
SC_4008	7.3	69.8
SC_4009	1.1	37.4
SC_4010	9.5	87
SC_4011	13	210
SC_4012	1.6	99.7

Ejemplo	hNOP Ki [nM]	hMOP Ki [nM] o % de μ inhibición a 1M
SC_4013	5.8	40.5
SC_4014	2.1	84
SC_4017	45	375
SC_4018	1.3	19.7
SC_4021	83	636.7
SC_4022	140	555
SC_4024	155	285
SC_4025	26	206
SC_4026	57	643
SC_4031	119	1430
SC_4032	345	8530
SC_4033	-	15%@1 μ M

Ejemplo	hNOP Ki [nM]	hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1M
SC_4034	11	245
SC_4035	69	1580
SC_4036	8	210
SC_4037	815	185
SC_4038	69	1290
SC_4039	3	165
SC_4040	19	270
SC_4041	4	125
SC_4042	11	290
SC_4043	4	124
SC_4044	19	1065
SC_4045	17	415
SC_4046	15	655
SC_4047	8	265
SC_4048	46	805
SC_4049	11	220
SC_4050	19	255
SC_4051	21	770
SC_4052	3	175
SC_4053	34	1350
SC_4054	26	1305
SC_4055	54	1865
SC_4056	10	1755
SC_4057	3	1050
SC_4058	15	540
SC_4059	710	9%@1μM
SC_4060	1170	5%@1μM
SC_4061	710	9%@1μM
SC_4062	27	1810
SC_4063	15	2910
SC_4064	5	495
SC_4066	40	3045
SC_4067	12	615
SC_4068	13	985
SC_4069	140	6900
SC_4070	140	8%

Ejemplo	hNOP Ki [nM]	hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1M
SC_4071	1	63
SC_4072	10	255
SC_4073	6	300
SC_4074	12	460
SC_4075	1	39
SC_4076	235	17%
SC_4077	75	3230
SC_4078	125	74
SC_4079	6	415
SC_4080	145	4145
SC_4081	10	765
SC_4082	10	270
SC_4083	10	235
SC_4084	118	2465
SC_4085	3	495
SC_4086	6	570
SC_4087	12	535
SC_4088	6	935
SC_4089	64	275
SC_4090	6	520
SC_4091	0.4	76
SC_4092	16	17
SC_4093	17	1000
SC_4094	23	1980
SC_4095	8	630
SC_4096	36	330
SC_4097	114	4355
SC_4098	395	96
SC_5061	705	6%@1μM
SC_5062	84	2925
SC_5063	690	4%@1μM
SC_5065	0%@1μM (DOP 40%)	13%@1μM
SC_5068	0%@1μM (KOP)	8%@1μM

Ejemplo	hNOP Ki [nM]	hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1M
	40%)	
SC_5075	10	305
SC_5080	24	230

Protocolo para ensayos funcionales de NOP/MOP/KOP/DOP con [³⁵S]GTPγS

- 5 Las preparaciones de membranas celulares de células CHO-K1 transfectadas con el receptor MOP humano (n.º de art. RBHOMM) o el receptor DOP humano (n.º de art. RBHODM), y células HEK293 transfectadas con el receptor NOP humano (n.º de art. RBHORLM) o el receptor KOP humano (n.º de art. 6110558) están disponibles en PerkinElmer (Waltham, MA). También se usan membranas de células CHO-K1 transfectadas con el receptor del péptido nociceptina/orfanina FQ (hNOP) humano (n.º de art. 93-0264C2, DiscoveRx Corporation, Fremont, CA). El
- 10 [³⁵S]GTPγS (n.º de art. NEG030H; n.º de lote 0112, 0913, 1113 calibrado a 46,25 TBq/mmol) está disponible en PerkinElmer (Waltham, MA).

Los ensayos con [³⁵S]GTPγS se llevan a cabo esencialmente como describen Gillen y col. (2000). Se realizan como ensayos de proximidad de centelleo (SPA) homogéneos en placas de microtitulación para luminiscencia, en las que

15 cada pocillo contiene 1,5 mg de perlas de SPA revestidas con WGA. Para ensayar la actividad agonista de los compuestos de ensayo sobre membranas celulares de células CHO-K1 o HEK293 que expresan los receptores hNOP, hMOP, hDOP, y hKOP recombinantes, se incuban 10 o 5 μg de proteína de membrana por ensayo con [³⁵S]GTPγS 0,4 nM y concentraciones en serie de agonistas específicos de los receptores en tampón que contiene HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, ditiotreitól 1 mM, NaN₃ 1,28 mM, y GDP 10 μM durante 45 min a

20 temperatura ambiente. Las placas de microtitulación se centrifugan a continuación durante 10 min a 830 para sedimentar las perlas de SPA. Las placas de microtitulación se sellan y la radioactividad fijada [cpm] se determina después de un retardo de 15 min por medio de un contador 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer, Waltham, MA).

La actividad de fijación basal no estimulada (UBS_{obs} [cpm]) se determina a partir de 12 incubados no estimulados y se

25 establece como 100 % de fijación basal. Para la determinación de la potencia y eficacia, la media aritmética de la fijación de [³⁵S]GTPγS total observada (TB_{obs} [cpm]) de todos los incubados (duplicados) estimulados por los agonistas específicos de los receptores (es decir, N/OFQ, SNC80, DAMGO o U69.593) se transforma en el porcentaje de fijación total (TB_{obs} [%]) con respecto a la actividad de fijación basal (es decir, 100 % de fijación). La potencia (CE₅₀) del agonista correspondiente y su fijación de [³⁵S]GTPγS total posible máxima (TB_{calc} [%]) por encima de su fijación basal

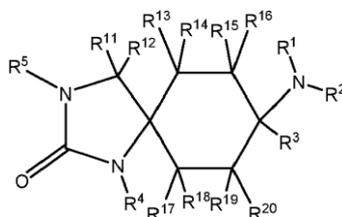
30 calculada (UBS_{calc} [%]) se determinan a partir de sus datos transformados (TB_{obs} [%]) por medio de análisis de regresión no lineal con XLFit para cada serie de concentraciones individual. A continuación, se determina la diferencia entre la fijación de [³⁵S]GTPγS no estimulada calculada (UBS_{calc} [%]) y la fijación de [³⁵S]GTPγS total posible máxima (TB_{calc} [%]) por cada agonista ensayado (es decir, B1_{calc} [%]). Esta diferencia (B1_{calc} [%]), como medida de la mejora posible máxima de la fijación de [³⁵S]GTPγS por un agonista determinado, se usa para calcular la eficacia relativa de

35 los compuestos de ensayo frente a la mejora posible máxima por un agonista total específico del receptor, p. ej., N/OFQ (B1_{calc-N/OFQ} [%]), que se establece como 100 % de eficacia relativa para el receptor hNOP. Asimismo, se determinan los porcentajes de eficacia de los compuestos de ensayo en los receptores hDOP, hMOP o hKOP frente a la mejora máxima calculada de la fijación de [³⁵S]GTPγS por los agonistas totales SNC80 (B1_{calc-SNC80} [%]), DAMGO (B1_{calc-DAMGO} [%]) y U69,593 (B1_{calc-U69,593} [%]), que se establece como 100 % de eficacia relativa en cada receptor,

40 respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula general (I)



(I)

5

donde

- R¹** y **R²** significan independientemente
- 10 -H;
 -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃;
 un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro
- 15 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o
 un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro
- 20 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido;
 o
R¹ y **R²**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₆-; -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-NR^A-(CH₂)₂-, donde **R^A** significa -H o -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- 25 no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I;
R³ significa
 -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;
 un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho
- 30 resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;
 un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;
- 35 un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o
 un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- 40 no sustituido, mono- o polisustituido;
R⁴ significa
 -H;
 -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho -alquilo C₁-C₆ está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O- o -S(=O)₂-;
- 45 un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- o -S(=O)₂-;
- 50 un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido, donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o poli-sustituido; o donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- o -S(=O)₂-;
 un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros

está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- o -S(=O)₂-; o

5 un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- o -S(=O)₂-;

R⁵ significa

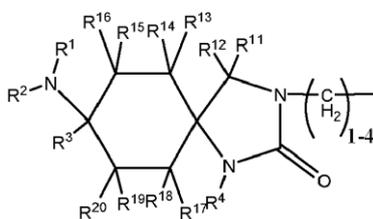
-H;

10 -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

15 un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o

un resto según la fórmula general (X);



(X)

20

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ significan independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH o -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

25 donde "mono- o polisustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R²¹, -C(=O)R²¹, -C(=O)OR²¹, -C(=O)NR²¹R²², -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, =O, -OR²¹, -OC(=O)R²¹, -OC(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²¹R²², -NO₂, -NR²¹R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)OR²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²¹C(=O)R²², -NR²¹C(=O)-OR²², -NR²³C(=O)NR²¹R²², -NR²¹S(=O)₂R²², -SR²¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -S(=O)₂OR²¹ y -S(=O)₂NR²¹R²²;

donde

30

R²¹, R²² y R²³ significan independientemente

-H;

35 -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂ y -O-alquilo C₁-C₆;

40 un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

45 un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

50 un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C₁-C₆-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

o R^{21} y R^{22} en $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-OC(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}C(=O)NR^{21}R^{22}$ o $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-6}$; $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_2-NR^B-(CH_2)_2-$, donde R^B significa -H o -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} significan independientemente -H, -F, -OH o -alquilo C_1-C_6 .

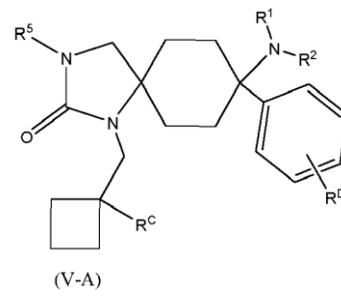
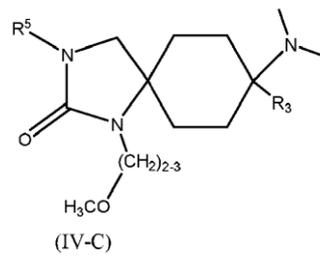
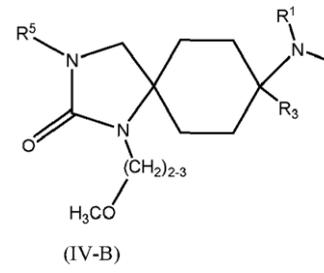
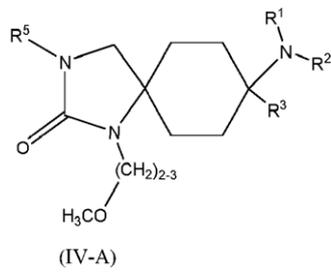
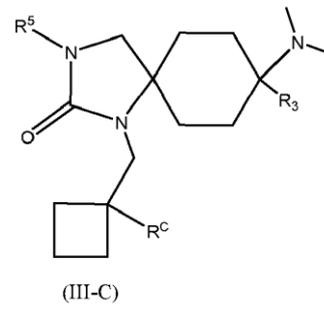
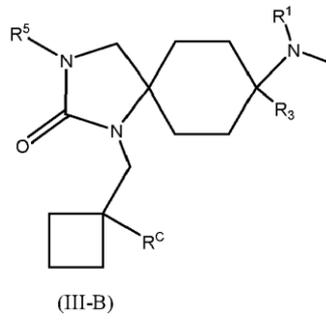
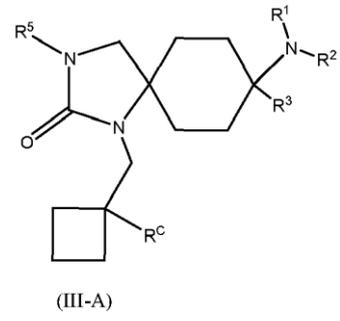
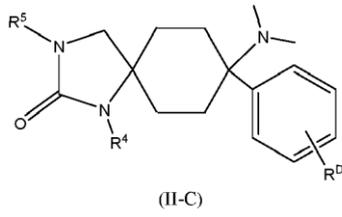
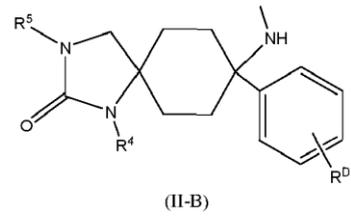
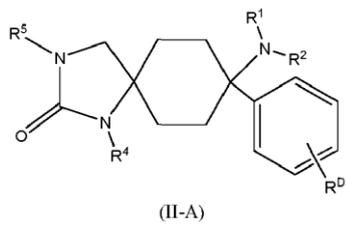
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde (i) R^1 significa -H y R^2 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (ii) R^1 significa $-CH_3$ y R^2 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R^1 significa -H o $-CH_3$ y donde R^2 significa $-CH_2$ -cicloalquilo, $-CH_2$ -ciclobutilo, $-CH_2$ -ciclopentilo, $-CH_2$ -oxetanilo o $-CH_2$ -tetrahidrofurano; o (iv) R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-6}$.

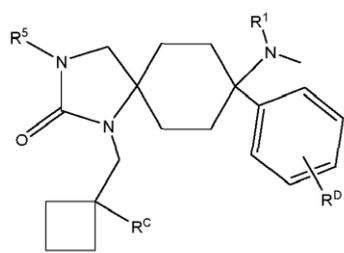
4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde (i) R^3 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (ii) R^3 significa un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R^3 significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde (i) R^4 significa -H; o (ii) R^4 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R^4 significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde el resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -alquileo C_1-C_6 -, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iv) R^4 significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -alquileo C_1-C_6 -, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (v) R^4 significa un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está conectado a través de -alquileo C_1-C_6 -, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (vi) R^4 significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está conectado a través de -alquileo C_1-C_6 -, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido.

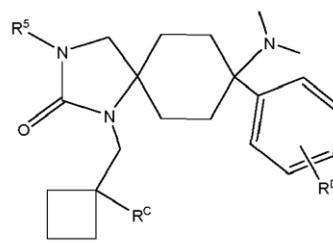
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde (i) R^5 significa -H; o (ii) R^5 significa -alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo C_1-C_4 , $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-S(=O)$ -alquilo C_1-C_4 y $-S(=O)_2$ -alquilo C_1-C_4 ; o (iii) R^5 significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C_1-C_4 , -alquil C_1-C_4 -OH, -O-alquilo C_1-C_4 , $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_1-C_4 , N (alquilo C_1-C_4)₂, $-NHC(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , $-N$ -alquil C_1-C_4 - $C(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , $-S(=O)$ -alquilo C_1-C_4 y $-S(=O)_2$ -alquilo C_1-C_4 ; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C_1-C_6 -, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o (iv) R^5 significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo C_1-C_4 , -alquil C_1-C_4 -OH, -O-alquilo C_1-C_4 , $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_1-C_4 , N (alquilo C_1-C_4)₂, $-NHC(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , $-N$ -alquil C_1-C_4 - $C(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , $-S(=O)$ -alquilo C_1-C_4 y $-S(=O)_2$ -alquilo C_1-C_4 ; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileo C_1-C_6 -, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una estructura según cualquiera de las fórmulas generales (II-A) a (VIII-C):

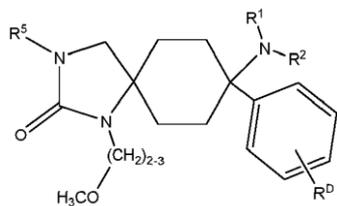




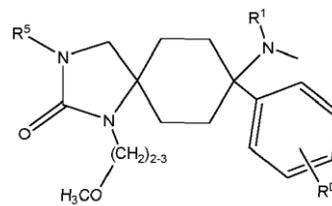
(V-B)



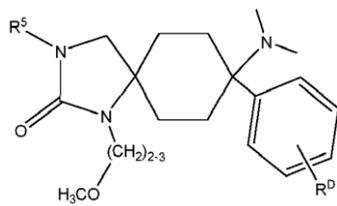
(V-C)



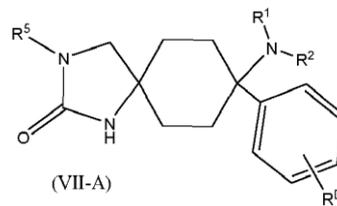
(VI-A)



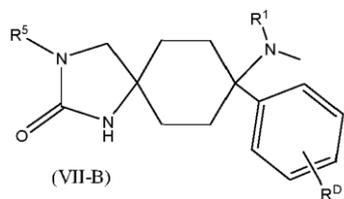
(VI-B)



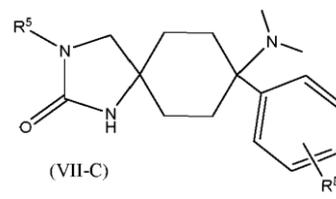
(VI-C)



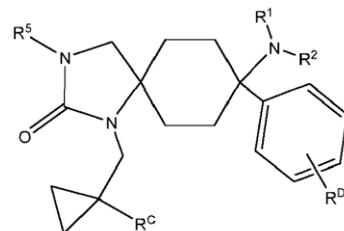
(VII-A)



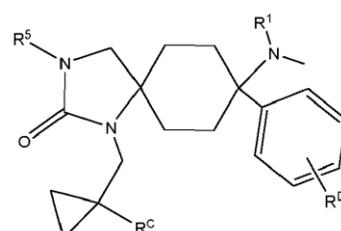
(VII-B)



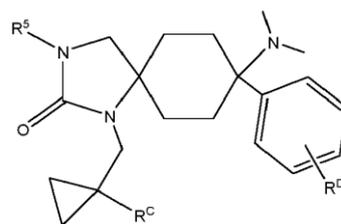
(VII-C)



(VIII-A)



(VIII-B)



(VIII-C)

donde en cada caso

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

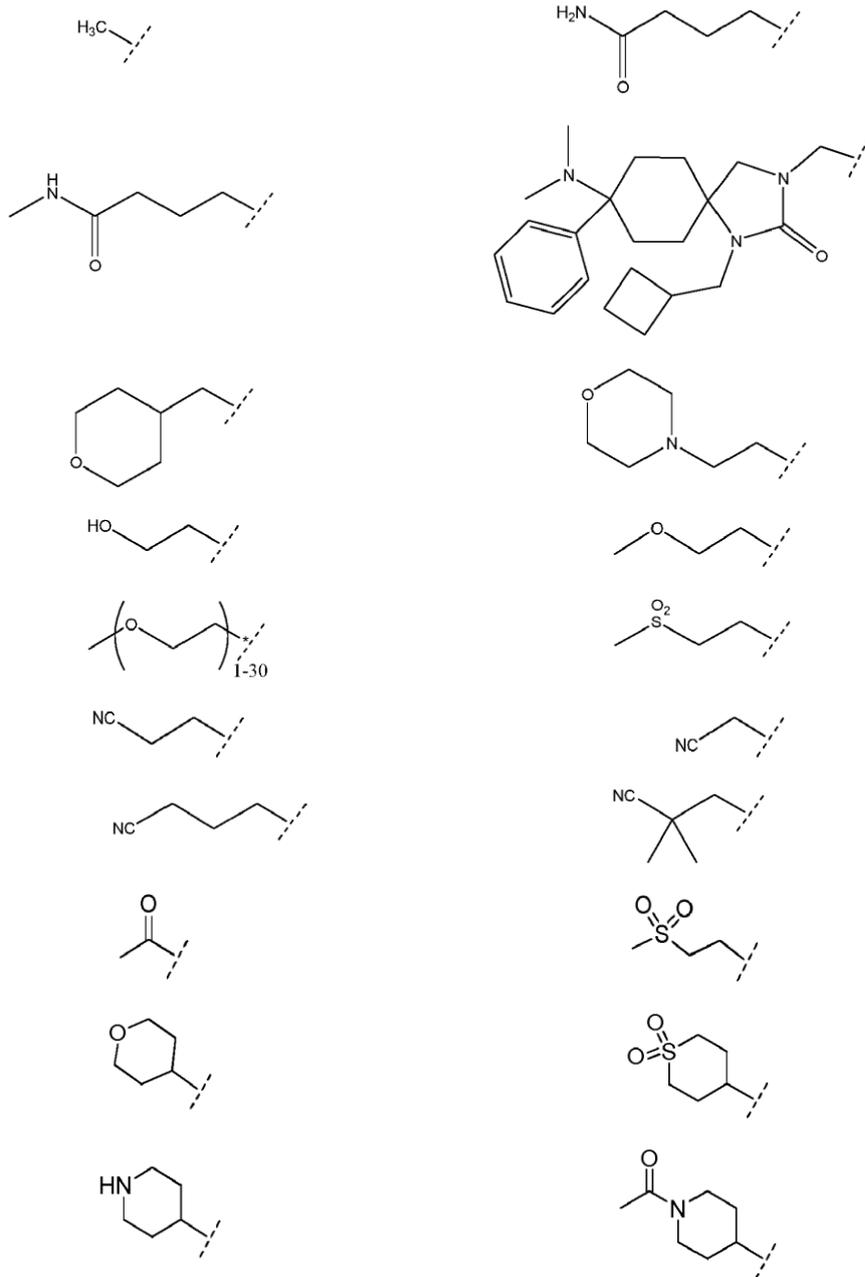
R^C significa -H, -OH, -F, -CN o -alquilo C₁-C₄;

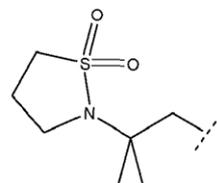
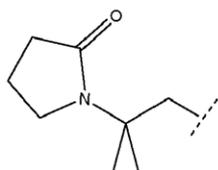
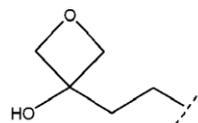
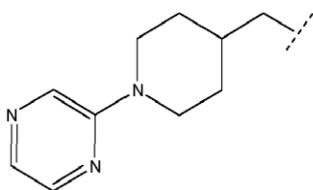
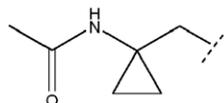
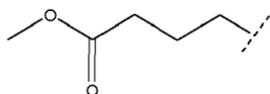
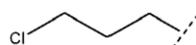
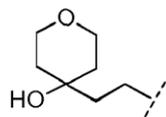
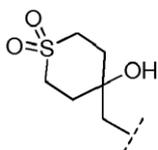
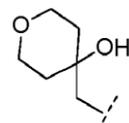
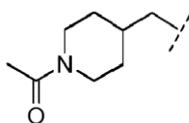
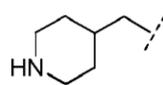
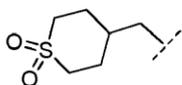
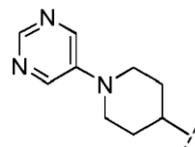
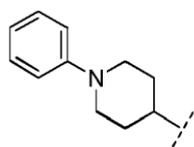
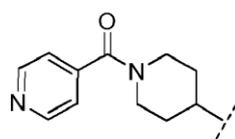
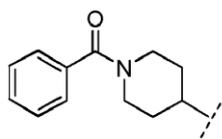
5 **R^D** significa -H o -F;

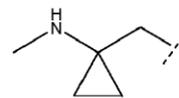
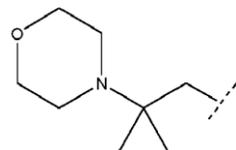
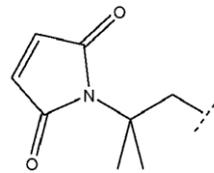
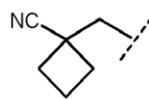
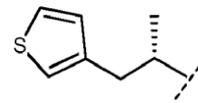
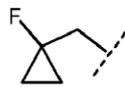
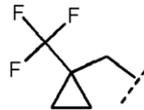
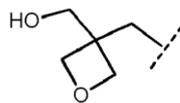
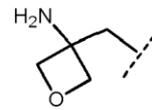
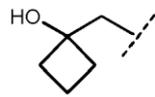
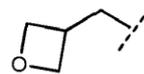
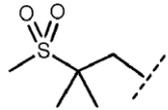
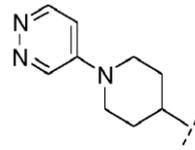
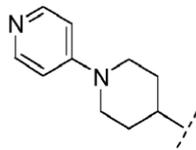
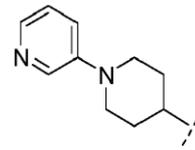
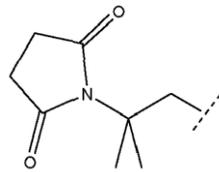
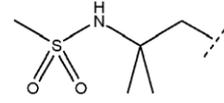
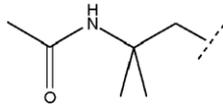
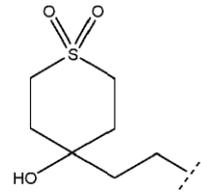
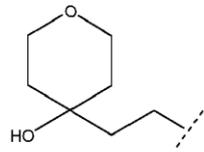
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

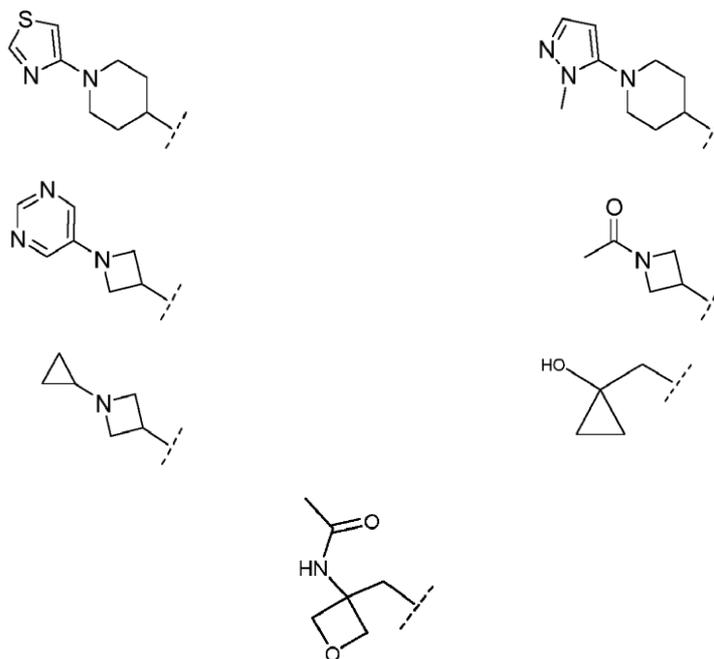
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde **R⁵** se selecciona del grupo

10 que consiste en:









5

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

10

R¹ significa -H o -CH₃;

R² significa -alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido;

15

R³ significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ y SO₂CH₃; o

R⁴ significa

-H;

20

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, =O, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄ y -O-alquilo C₁-C₄;

un resto cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄, donde dicho resto cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -alquileno C₁-C₆;

25

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, no sustituido o sustituido con =O;

30

un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo C₁-C₄; donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆ o -S(=O)₂;

R⁵ significa

-H;

35

-alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NH-S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; o

40

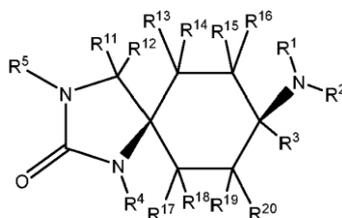
cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -alquilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NHS(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)C₁-alquilo C₄, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -fenilo, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-piridilo, -piridilo, -tiazolilo, -N-metildiazolilo, -pirimidinilo y -piridazinilo; donde dicho resto cicloalquilo de 3-12-miembros está opcionalmente conectado a través de -alquileno C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o

45

heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NHS(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄, -fenilo, -C(=O)-fenilo, -C(=O)-piridilo, -piridilo, -tiazolilo, -N-metildiazolilo, -pirimidinilo y -piridazinilo; donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -alquilenos C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; y
R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ significan -H.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene

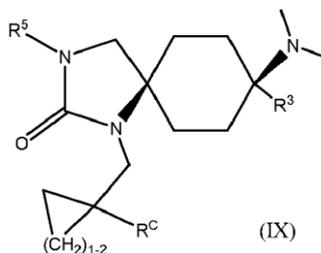
(i) una estructura según la fórmula general (I')



(I')

donde **R¹ a R⁵, R¹¹ a R²⁰** se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; o

(ii) una estructura según la fórmula general (IX)



(IX)

donde

R^C significa -H u -OH;

R³ significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

R⁵ significa

alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o monosustituido con -OH, -CN, -NH₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄, -NHS(=O)₂-alquilo C₁-C₄ o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; o

heterocicloalquilo de 3-6 miembros, saturado, no sustituido o sustituido con -OH; donde dicho heterocicloalquilo de 3-6 miembros está opcionalmente conectado a través de -CH₂- o -(CH₂)₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según con el apartado (ii) de la reivindicación 10, donde el heterocicloalquilo de 3-6 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona del grupo que

CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butiramida;

CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;

CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;

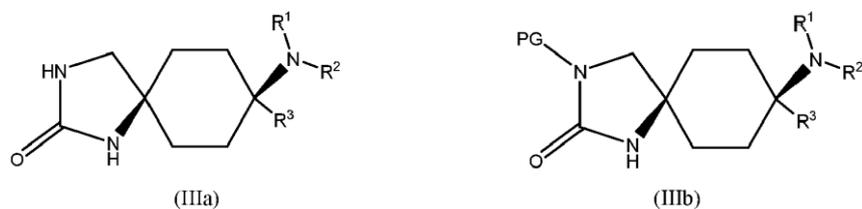
CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-

- diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-
 diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 5 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-
 ona;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-metilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 10 CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]butironitrilo;
 CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-metilbutiramida;
 CIS-3-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-8-
 15 fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-metil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-3-[1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]propionitrilo;
 CIS-2-[1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]acetónitrilo;
 20 CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-
 ona;
 CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-3-(3-cloropropil)-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 éster metílico de ácido CIS-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-
 25 il]butírico;
 CIS-3-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]propionitrilo;
 CIS-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]acetónitrilo;
 CIS-3-acetil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona; CIS-1-acetil-8-dimetilamino-8-
 30 fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-1-(oxetan-3-ilmetil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-8-dimetilamino-1-(3-metoxipropil)-3-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(p-tolilsulfonil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 35 CIS-8-dimetilamino-3-[(1,1-dioxotian-4-il)metil]-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-
 ona;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-
 ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-tetrahidropiran-4-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 40 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-3-tetrahidropiran-4-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-[[8-dimetilamino-3-(2-metilsulfoniletil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]metil]ciclobutano-1-
 carbonitrilo;
 CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-8-fenil-1,3-
 45 diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metil]-8-fenil-1,3-
 diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-(1,1-dioxotian-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-8-dimetilamino-3-(1,1-dioxotian-4-il)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 50 CIS-3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[1-(piridina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-
 ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-
 55 ona;
 CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-
 ona;
 CIS-3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-piperidin-4-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 60 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;

- 5 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona; CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-[1-(piridina-4-carbonil)piperidin-4-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-3-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroxi-1,1-dioxotian-4-il)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

- 10 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor.
 14. Un medicamento que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
 15. Un compuesto según la fórmula general (I) (IIIa) o (IIIb),

15



donde

- 20 **R¹**, **R²** y **R³** se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y
PG es un grupo protector que es p-metoxibencilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.