

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 913**

51 Int. Cl.:
C07D 513/10 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09742523 .5**
96 Fecha de presentación: **04.05.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2300484**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2011**

54 Título: **NUEVA CLASE DE ESPIROPÍPERIDINAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.**

30 Prioridad:
05.05.2008 US 50423 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.03.2012

73 Titular/es:
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:
BRODNEY, Michael, Aaron;
HELAL, Christopher, John y
O'NEILL, Brian, Thomas

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 913 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

Nueva clase de espiropiperidinas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos en mamíferos, incluyendo seres humanos. La presente invención se refiere también a la inhibición, en mamíferos, incluyendo seres humanos, de la producción de péptidos beta-A que pueden contribuir a la formación de los depósitos neurológicos de proteína amiloide. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de espiropiperidina útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, relacionados con la producción de péptido beta-A.

Antecedentes de la invención

10 La demencia es el resultado de una amplia variedad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más comunes que provocan demencia son la enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) y enfermedades mediadas por priones (véase, p. ej., Haan y col. Clin. Neuro. Neurosurg. 1990, 92 (4): 305-310; Glenner y col., J. Neurol. Sci. 1989, 94: 1-28). La EA afecta casi a la mitad de las personas que superan los 85 años de edad, el sector de crecimiento más rápido de la población de Estados Unidos. Así, se espera que el número de
15 pacientes de EA en Estados Unidos se incremente desde aproximadamente 4 millones hasta aproximadamente 14 millones para mediados del próximo siglo.

El tratamiento de EA normalmente es el apoyo proporcionado por los cuidados de un miembro de la familia. Se ha demostrado que los ejercicios de estimulación regular de la memoria ralentizan la pérdida de memoria, pero no la
20 detienen. Unos pocos fármacos, por ejemplo, Aricept™, proporcionan tratamiento de la EA.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por dos observaciones patológica principales en el cerebro: ovillos neurofibrilares y placas de beta amiloide (o neuríticas), compuestas principalmente de un agregado de un fragmento peptídico conocido como beta-A (también a veces designado beta A4). Los individuos con EA presentan depósitos característicos de beta-amiloide en el cerebro (placas de beta amiloide) y en los vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía beta amiloide), así como ovillos neurofibrilares. Los ovillos neurofibrilares no se producen sólo en la enfermedad de Alzheimer sino también en otros trastornos inductores de demencia. En las autopsias suelen encontrarse grandes cantidades de estas lesiones en zonas del cerebro humano importantes para la memoria y la cognición. Pequeñas cantidades de estas lesiones en una distribución anatómica más restringida se encuentran en los cerebros de la mayoría de los seres humanos ancianos que no tienen EA clínica. Las placas amiloidogénicas y la
25 angiopatía amiloide vascular también son características de los cerebros de individuos con trisomía 21 (síndrome de Down), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis holandesa (HCHWA-S) y otros trastornos neurodegenerativos.

Las placas de beta-amiloide están compuestas principalmente de péptido beta amiloide. Varias líneas de resultados indican que el depósito cerebral progresivo de péptido beta-amiloide (beta-A) desempeña un papel primordial en la patogénesis de la EA y puede preceder a síntomas cognitivos en años o décadas. Véase, por ejemplo, Selkoe, 1991, Neuron 6:487. Se ha demostrado la liberación de beta-A a partir de células neuronales crecidas en cultivo y la presencia de beta-A en líquido cefalorraquídeo (LCR) tanto de individuos normales como de pacientes de EA. Véase, por ejemplo, Seubert y col., 1992, Nature 359:325-327. Se ha propuesto que el péptido beta-A se acumula como consecuencia del procesamiento del PPA por la beta-secretasa, por lo que la inhibición de la actividad de esta
35 enzima es deseable para el tratamiento de la EA. Se cree que el procesamiento *in vivo* del PPA en el sitio de escisión de la beta-secretasa es una etapa limitante de la velocidad de la producción de beta-A y, por tanto, es un objetivo terapéutico para el tratamiento de la EA. Véase, por ejemplo, Sabbagh, M., y col., 1997, Alz. Dis. Rev. 3, 1-19.

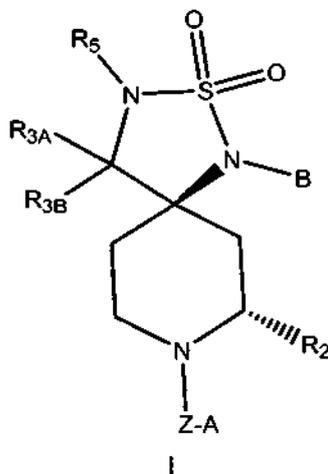
Los ratones inactivados en la enzima de escisión del PPA en el sitio beta 1 (BACE1) no pueden producir beta-A y presentan un fenotipo normal. Cuando se cruzan con ratones transgénicos que sobreexpresan PPA, la progenie muestra cantidades reducidas de beta A en extractos de cerebro en comparación con los animales de control (Luo y col., 2001, Nature Neuroscience 4:231-232). Esta prueba respalda adicionalmente la propuesta de que la inhibición de actividad beta-secretasa y la reducción de beta-A en el cerebro proporciona un procedimiento terapéutico para el tratamiento de EA y otros trastornos beta amiloides.
45

Actualmente no existen tratamientos eficaces para detener, evitar o revertir la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de agentes farmacéuticos capaces de ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer y/o evitarla en primera instancia.
50

Los compuestos que son inhibidores eficaces de la beta-secretasa, que inhiben la escisión del PPA mediada por beta-secretasa, que son inhibidores eficaces de la producción de beta A y/o son eficaces para reducir los depósitos o placas de beta amiloide, son necesarios para el tratamiento y prevención de enfermedades caracterizadas por depósitos o placas de beta amiloide, tales como la EA.
55

Sumario de la invención

La invención se refiere a un compuesto, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura de la fórmula I:



5

en la que la estereoquímica mostrada en la fórmula I en el carbono unido a R_2 y en el carbono espirocíclico es la estereoquímica absoluta; B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en la que B está opcionalmente sustituido con de cero a tres grupos R_4 ;

10 Z es $(CH_2)_n-O_p-(CH_2)_q$ o un resto cicloalquileo, con la condición de que cuando Z es $(CH_2)_n-O_p-(CH_2)_q$, el metileno terminal de la cadena $(CH_2)_n$ está unido al nitrógeno del anillo piperidinilo;

A es independientemente arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en el que dicho grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R_1 ;

15 cada R_1 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, SO_2NHR_8 , $CON(R_8)_2$, $N(R_8)COR_8$, $SO_2N(R_8)_2$, $N(R_8)SO_2R_8$, COR_8 , SO_2R_8 , cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$, heteroarilo- $(CH_2)_t$, $(CH_2)_t-N(R_8)_2$ o $(CH_2)_t-OR_6$ en el que cada R_1 alquilo, cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$ está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u OR_6 ;

R_2 es alquilo, cicloalquilo o alqueno en el que dicho alquilo, cicloalquilo o alqueno está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o ciano;

20 R_{3A} y R_{3B} son cada uno independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo o alquilo opcionalmente sustituido con R_1 ; o R_{3A} y R_{3B} junto con el carbono al que están unidos forman un $C=O$, $C=NR_8$, un resto cicloalquileo o un resto heterocicloalquileo;

25 cada R_4 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, halo, O-alquilo, O-cicloalquilo, SO_2R_8 , $N(R_8)_2$, COR_8 , $CON(R_8)_2$, alquilo, cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$, en el que dicho R_4 alquilo, cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$ está opcionalmente sustituido con R_1 ;

30 cada R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$, en el que dicho sustituyente R_5 alquilo, alqueno, cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, SO_2R_8 , $-NR_8COR_8$, $-CON(R_8)_2$, $COOR_8$, $-C(O)R_8$, $-CN$ o $N(R_8)_2$, en el que dicho sustituyente arilo, alquilo, cicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquilo, hidroxilo u O-alquilo;

cada R_6 es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$, en el que dicho cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$ está opcionalmente sustituido con de uno a tres R_7 ;

35 cada R_7 es independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$;

cada R_8 es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$, en el que dicho cicloalquilo- $(CH_2)_t$, heterocicloalquilo- $(CH_2)_t$, arilo- $(CH_2)_t$ o heteroarilo- $(CH_2)_t$ está

opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano; R_9 es hidrógeno o alquilo; n es un número entero seleccionado de entre 1, 2 y 3;

p es un número entero seleccionado de entre 0 y 1, con la condición de que si p es 1, entonces n es 2 o 3; q es un número entero seleccionado de entre 0 y 1, con la condición de que si p es 0, entonces q es 0; cada t es un número entero seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2 y 3; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización de la invención, n es 1.
 En otra realización de la invención, n es 2.
 En otra realización de la invención, n es 3.
 En una realización de la invención, p es 0.

10 En una realización de la invención, R_1 es heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$, en el que t es cero y el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo que contienen un nitrógeno, en el que el nitrógeno está unido directamente a A y en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u OR_6 . En un ejemplo de esta realización, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u OR_6 .

15 En otra realización de la invención, R_1 es COR_8 en el que R_8 es heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$ y t es cero y el heterocicloalquilo contiene un nitrógeno en el que el nitrógeno está unido directamente al carbono carbonílico de COR_8 y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano. En un ejemplo de esta realización, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano.

20 En otra realización de la invención, R_1 es SO_2R_8 en el que R_8 es heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$ y t es cero y el heterocicloalquilo contiene un nitrógeno en el que el nitrógeno está unido directamente al azufre sulfonílico de SO_2R_8 y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano. En un ejemplo de esta realización, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está sustituido opcionalmente por alquilo, halo o ciano.

25 En una realización de la invención, A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, y A está opcionalmente sustituido con un sustituyente R_1 . En un ejemplo de esta realización, R_1 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, SO_2NHR_9 , $CON(R_8)_2$, $N(R_8)COR_8$, $SO_2N(R_8)_2$, $N(R_8)SO_2R_8$, COR_8 , SO_2R_8 , cicloalquilo-(CH_2) $_t$, heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$, arilo-(CH_2) $_t$, heteroarilo-(CH_2) $_t$, (CH_2) $_t$ - $N(R_8)_2$ o (CH_2) $_t$ - OR_6 en el que cada R_1 alquilo, cicloalquilo-(CH_2) $_t$, heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$, arilo-(CH_2) $_t$ o heteroarilo-(CH_2) $_t$ está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u OR_6 . En otro ejemplo de esta realización, R_1 es halógeno, alquilo, OR_6 ,

30 ciano, trifluoroalquilo, cicloalquilo-(CH_2) $_t$, heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$, arilo-(CH_2) $_t$ o heteroarilo-(CH_2) $_t$, en el que cada R_1 cicloalquilo-(CH_2) $_t$, heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$, arilo-(CH_2) $_t$ o heteroarilo-(CH_2) $_t$ está opcionalmente sustituido de forma independiente con OR_6 , alquilo, ciano, o halógeno. En otro ejemplo de esta realización, R_1 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-N(R_8)COR_8$, $-COR_8$, $-cicloalquilo-(CH_2)_t$, $-heterocicloalquilo-(CH_2)_t$, $-arilo-(CH_2)_t$, $-heteroarilo-(CH_2)_t$, $-(CH_2)_tN(R_8)_2$, o $-(CH_2)_t-OR_6$ en el que cada R_1 alquilo, $-cicloalquilo-(CH_2)_t$, $-heterocicloalquilo-(CH_2)_t$, arilo-

35 (CH_2) $_t$, o heteroarilo-(CH_2) $_t$ está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u $-OR_6$. En otro ejemplo de esta realización, R_1 es heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$ en el que t es cero y el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido con ciano, alquilo, halógeno u OR_6 . En otro ejemplo más de esta realización, R_1 es COR_8 en el que R_8 es heterocicloalquilo-(CH_2) $_t$ y t es cero y el heterocicloalquilo contiene un nitrógeno en el que el nitrógeno está unido directamente al carbono carbonílico de

40 COR_8 y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano. En un ejemplo de esta realización concreta, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano. En otro ejemplo de esta realización, R_1 es SO_2R_8 en el que R_8 es $-heterocicloalquilo-(CH_2)_t$ y t es cero y el heterocicloalquilo contiene un nitrógeno en el que el nitrógeno está unido directamente al azufre sulfonílico de SO_2R_8 y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano. En un ejemplo de esta realización concreta, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano.

En otra realización de la invención, A es arilo y está opcionalmente sustituido con un sustituyente R_1 . En un ejemplo de esta realización, R_1 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-N(R_8)COR_8$, $-COR_8$, $-cicloalquilo-(CH_2)_t$, $-heterocicloalquilo-(CH_2)_t$, $-arilo-(CH_2)_t$, $-heteroarilo-(CH_2)_t$, $-(CH_2)_tN(R_8)_2$ o $-(CH_2)_t-OR_6$ en el que cada R_1 alquilo, $-cicloalquilo-(CH_2)_t$, $-heterocicloalquilo-(CH_2)_t$, arilo-(CH_2) $_t$, heteroarilo-(CH_2) $_t$ o heteroarilo-(CH_2) $_t$ está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u $-OR_6$. En otra realización de la invención, A es heteroarilo, y está opcionalmente sustituido con un sustituyente R_1 . En un ejemplo de esta realización, R_1 es independientemente alquilo, halógeno, ciano, $-N(R_8)COR_8$, $-COR_8$, $-cicloalquilo-(CH_2)_t$, $-heterocicloalquilo-(CH_2)_t$, $-arilo-(CH_2)_t$, $-heteroarilo-(CH_2)_t$, $-(CH_2)_tN(R_8)_2$, o $-(CH_2)_t-OR_6$ en el que cada R_1 alquilo, $-cicloalquilo-(CH_2)_t$, $-heterocicloalquilo-(CH_2)_t$, arilo-

55 (CH_2) $_t$, o heteroarilo-(CH_2) $_t$ está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u $-OR_6$.

En otra realización de la invención, A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y A está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes R_1 . En un ejemplo de esta realización, cada R_1 es independientemente alquilo,

directamente al azufre sulfonílico de SO_2R_8 y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano. En un ejemplo de esta realización concreta, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano.

- 5 En una realización de la invención, B es arilo. En un ejemplo de esta realización, B está sustituido con sólo un sustituyente R_4 y R_4 es halógeno. En otra realización de este ejemplo, B está sustituido con dos sustituyentes R_4 y cada R_4 es halógeno.

En otra realización de la invención, Z es un resto cicloalquileno.

En otra realización de la invención, Z es $(\text{CH}_2)_n\text{-O}_p\text{-(CH}_2)_q$. En un ejemplo de esta realización, p es 0. En una realización de la invención, R_2 es alquilo.

- 10 En una realización de la invención, R_2 es alquilo opcionalmente sustituido con halógeno.

En otra realización de la invención, R_{3A} y R_{3B} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En un ejemplo de esta realización, R_{3A} y R_{3B} son cada uno hidrógeno.

- 15 En otra realización de la invención, R_{3A} y R_{3B} junto con el carbono al que están unidos forman un C=O , C=NR_8 , un resto cicloalquileno o un resto heterocicloalquileno. En un ejemplo de esta realización, R_{3A} y R_{3B} junto con el carbono al que están unidos forman un C=O . En otro ejemplo de esta realización, R_{3A} y R_{3B} junto con el carbono al que están unidos forman un C=NR_8 . En otro ejemplo más de esta realización, R_{3A} y R_{3B} junto con el carbono al que están unidos forman un resto cicloalquileno o un resto heterocicloalquileno.

- 20 En una realización de la invención, R_4 es COR_8 en el que R_8 es heterocicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$ y t es cero y el heterocicloalquilo contiene un nitrógeno en el que el nitrógeno está unido directamente al carbono carbonílico de COR_8 y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano. En un ejemplo de esta realización concreta, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano.

- 25 En otra realización de la invención, R_4 es SO_2R_8 en el que R_8 es heterocicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$ y t es cero y el heterocicloalquilo contiene un nitrógeno en el que el nitrógeno está unido directamente al azufre sulfonílico de SO_2R_8 y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano. En un ejemplo de esta realización concreta, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano.

En otra realización más de la invención R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo.

- 30 En una realización de la invención, cada R_5 es independientemente alquilo, alqueno, cicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$, heterocicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$, arilo- $(\text{CH}_2)_t$ o heteroarilo- $(\text{CH}_2)_t$ y R_5 está sustituido con COR_8 en el que R_8 es heterocicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$, t es cero y el heterocicloalquilo contiene un nitrógeno en el que el nitrógeno está unido directamente al carbono carbonílico de COR_8 y en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano.

- 35 En otra realización de la invención, cada R_5 es independientemente alquilo, alqueno, cicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$, heterocicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$, arilo- $(\text{CH}_2)_t$ o heteroarilo- $(\text{CH}_2)_t$ y R_5 está sustituido con SO_2R_8 en el que R_8 es heterocicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$; t es cero y el heterocicloalquilo contiene un nitrógeno en el que el nitrógeno está unido directamente al azufre sulfonílico de SO_2R_8 y en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o ciano.

- 40 En otra realización de la invención, R_5 es heterocicloalquilo- $(\text{CH}_2)_t$ en el que t es cero y el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, SO_2R_8 , $-\text{NR}_8\text{COR}_8$, $-\text{CON}(\text{R}_8)_2$, COOR_8 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{CN}$, $\text{N}(\text{R}_8)_2$, en el que dicho sustituyente arilo, alquilo, cicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquilo, hidroxilo u -O-alquilo.

- 45 En otra realización más de la invención R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En otra realización de la invención, B es arilo;

B está sustituido con un sólo R_4 y R_4 es halógeno; R_2 es alquilo;

Z es $(\text{CH}_2)_n\text{-O}_p\text{-(CH}_2)_q$ en el que n es 1, p es 0;

- 50 A es arilo sustituido con un R_1 en el que R_1 es OR_6 y R_6 es alquilo; y R_5 , R_{3A} y R_{3B} son cada uno independientemente H.

En otra realización de la invención, B es arilo;

B está sustituido con un sólo R₄ y R₄ es halógeno; R₂ es alquilo;

Z es (CH₂)_n-O_p-(CH₂)_q en el que n es 1, p es 0;

5 A es arilo sustituido con un R₁ en el que R₁ es heteroarilo-(CH₂)_t y t es 0; dicho R₁ heteroarilo-(CH₂)_t está sustituido con alquilo; y R₅, R_{3A} y R_{3B} son cada uno independientemente H.

En otra realización de la invención, B es arilo;

B está sustituido con un sólo R₄ y R₄ es halógeno; R₂ es alquilo;

Z es (CH₂)_n-O_p-(CH₂)_q en el que n es 1, p es 0; A es arilo sustituido con un R₁ en el que R₁ es heteroarilo; R₅ es alquilo; y

10 R_{3A} y R_{3B} son, independientemente, H.

En otra realización de la invención, B es arilo;

B está sustituido con un sólo R₄ y R₄ es halógeno; R₂ es alquilo;

Z es (CH₂)_n-O_p-(CH₂)_q en el que n es 1, p es 0;

15 A es heteroarilo sustituido con un R₁ en el que R₁ es OR₆ y R₆ es alquilo; y R₅, R_{3A} y R_{3B} son cada uno independientemente H.

Los compuestos ejemplares de acuerdo con la invención incluyen los compuestos:

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano;

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(6-isopropoxipiridin-2-il)metil]-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano;

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-(4-metilpiridin-3-il)bencil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano;

20 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano;

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano;

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(piridin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

5-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-2'-metilbifenil-2-ol;

25 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-(4-metilpiridin-3-il)bencil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

2-cloro-4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}fenol;

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[(2'-metilbifenil-3-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(2'-clorobifenil-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

2-etoxi-4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}fenol;

30 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(2'-etilbifenil-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-[(1R)-metilprop]oxi]bencil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-2-isopropoxi-fenol;

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(2'-metilbifenil-3-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

35 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[4-(ciclopropilmetil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[[4-isobutil-1,3-tiazol-5-il]metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

40 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[4-(ciclobutilmetil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-{3-[(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]bencil}-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(3-etil-1H-indazol-5-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 5 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[[3(trifluorometil)-1H-indazol-5-il]metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2'-etil-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-bifenil-2-ol;
- 2'-fluoro-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-bifenol-2-ol;
- 10 5'-fluoro-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-2'-metilbifenol-2-ol;
- 4'-fluoro-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-2'-metilbifenol-2-ol;
- 2'-cloro-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-bifenol-2-ol;
- 15 6-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-4-isopropoxipiridin-3-ol;
- 2-ciclopentil-4-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}fenol;
- 4-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-2-isobutil-fenol;
- 2-ciclohexil-4-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}fenol;
- 20 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-pirimidin-2-il-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano;
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano; y
- 25 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3-(isoxazol-3-ilmetil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano; o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En una realización, la invención también se refiere a cada uno de los compuestos individuales descritos en los Ejemplos 1 – 131 en la sección de Ejemplos de la presente solicitud, (incluyendo las bases libres o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).
- 30 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 4-(ciclopropiloxi)-6-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}piridin-3-ol;
- 4-(ciclopropiloxi)-2-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}pirimidin-5-ol;
- 35 2-(ciclopropiloxi)-6-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}piridin-3-ol;
- 6-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-4-(trifluorometoxi)piridin-3-ol;
- 40 6-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-4-(trifluorometil)piridin-3-ol;
- 6-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-4-(2-metil-fenil)piridin-3-ol;
- 4-(5-cloro-2-tienil)-6-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}piridin-3-ol;
- 45 2-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil}-4-

- (trifluorometil)pirimidin-5-ol;
- 6-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-(trifluorometil)piridin-3-ol;
- 5 2-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-4-(trifluorometoxi)pirimidin-5-ol;
- 6-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-(trifluorometoxi)piridin-3-ol;
- 4-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3-isoxazol-4-il-7-metil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isopropoxifenol;
- 10 4-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-3-(1,3-oxazol-2-il)-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isopropoxifenol;
- 4-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dióxido-3-(1,3-tiazol-2-il)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isopropoxifenol;
- 15 6'-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-3-metil-2,4'-bipiridin-3'-ol;
- 6-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-4-(3-metil-2-tienil)piridin-3-ol;
- 4-(2-fluorofenil)-6-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)piridin-3-ol;
- 20 4-(2-clorofenil)-6-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)piridin-3-ol;
- 6'-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-4-metil-3,4'-bipiridin-3'-ol;
- 25 4-ciclobutiloxi-6-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)piridin-3-ol;
- 6-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-4-oxetan-3-ilpiridin-3-ol;
- 4-(((5R,7S)-1-(3,4-difluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isopropoxifenol;
- 30 4-fluoro-2-(((5R,7S)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-il)metil)benzotrilo;
- 5-fluoro-3-(((5R,7S)-8-(4-hidroxi-3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-il)piridin-2-carbonitrilo;
- 4-(((5R,7S)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isopropoxifenol;
- 35 4-(((5R,7S)-1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isopropoxifenol;
- 4-(((5R,7S)-1-(3-etilisoxazol-4-il)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isopropoxifenol;
- 40 4-(((5R,7S)-3,7-dimetil-1-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isopropoxifenol;
- N-ciclobutil-5-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)1,3-tiazol-4-amina;
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-((4-(ciclobutiloxi)-1,3-tiazol-5-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 45 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-((4-(oxetan-3-il)metil)-1,3-tiazol-5-il)metil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

4-[[[(5R,7S)-5-fluoro-2-[(2,2,2-trifluorometil)amino]piridin-3-il]-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-2-isopropoxifenol;

3-[[[(5R,7S)-3,7-dimetil-8-[(2-metilciclobutil(metil)-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-il]-5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo];

5 5-fluoro-3-[(5R,7S)-8-[(2-isopropoxiciclobutil)metil]-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-il]piridin-2-carbonitrilo; y

2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-8-[(3-isopropoxiciclobutil)metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 También se divulgan procedimientos para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos que comprenden: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz para tratar dichos trastornos. Los trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen, pero no se limitan a: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales subsiguientes a derivación quirúrgica cardiaca e injertos, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal hipoglucémica, demencia, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, demencias mixtas, deterioro de la memoria asociado con la edad, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, incluyendo trastornos cognitivos asociados con esquizofrenia y trastornos bipolares, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña, cefalea migrañosa, incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, síndrome de abstinencia de sustancias, síndrome de abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes e hipnóticos, psicosis, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo amnésico, deterioro cognitivo multidominio, obesidad, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del ánimo, depresión, manía, trastornos bipolares, neuralgia trigeminal, pérdida de audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor, estados de dolor agudo y crónico, dolor fuerte, dolor resistente, dolor neuropático, dolor postraumático, discinesia tardía, trastornos del sueño, narcolepsia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, autismo, enfermedad de Asperger y trastornos de conducta en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En consecuencia, en una realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar una afección en un mamífero, tal como un ser humano, seleccionada de entre las afecciones anteriores, que comprende administrar un compuesto de fórmula I al mamífero. El mamífero es preferentemente un mamífero que necesita dicho tratamiento. Como ejemplos, la invención proporciona un procedimiento para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer.

35 También se divulgan procedimientos para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos que comprenden: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz para tratar dichos trastornos. El compuesto de fórmula I se usa opcionalmente en combinación con otro agente activo. Dicho agente activo puede ser, por ejemplo, un antipsicótico atípico, un inhibidor de la colinesterasa o un antagonista del receptor de NMDA. Dichos antipsicóticos atípicos incluyen, pero no se limitan a, ziprasidona, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, paliperidona; dichos antagonistas del receptor de NMDA incluyen, pero no se limitan a, memantina; y dichos inhibidores de la colinesterasa incluyen, pero no se limitan a, donepezilo y galantamina. Agentes activos adicionales pueden ser un inhibidor de la glucoproteína P (inhibidor de Pgp), un inhibidor de resistencia multifármaco (inhibidor MDR) o un inhibidor del citocromo P450 (inhibidor CYP), incluyendo más específicamente el inhibidor del citocromo P450 3A4.

45 La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede ser, por ejemplo, una composición para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo pero sin limitarse a: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales subsiguientes a derivación quirúrgica cardiaca e injertos, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal hipoglucémica, demencia, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, demencias mixtas, deterioro de la memoria asociado con la edad, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, incluyendo trastornos cognitivos asociados con esquizofrenia y trastornos bipolares, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña, cefalea migrañosa, incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, síndrome de abstinencia de sustancias, síndrome de abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes e hipnóticos, psicosis, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo amnésico, deterioro cognitivo multidominio, obesidad, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del ánimo, depresión, manía, trastornos bipolares, neuralgia trigeminal, pérdida de audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor, estados de dolor agudo y crónico, dolor fuerte, dolor resistente, dolor neuropático, dolor postraumático, discinesia tardía, trastornos del sueño, narcolepsia, trastorno de hiperactividad con

- 5 déficit de atención, autismo, enfermedad de Asperger y trastornos de conducta en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, la composición comprende además un antipsicótico atípico, un inhibidor de la colinesterasa o un antagonista del receptor de NMDA. Dichos antipsicóticos atípicos incluyen, pero no se limitan a, ziprasidona, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, paliperidona; dichos antagonistas del receptor de NMDA incluyen, pero no se limitan a, memantina; y dichos inhibidores de la colinesterasa incluyen, pero no se limitan a, donepezilo y galantamina.

Abreviaturas y definiciones

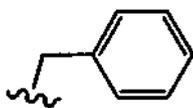
TABLA A - Abreviaturas

Ac	Acetilo
APCI	Ionización química a presión atmosférica (en espectroscopía de masas)
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
a	Ancho
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Doblete
dba	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
dd	Doblete de dobletes
DMSO	Dimetilsulfóxido
ES	Ionización por electropulverización (en espectrometría de masas)
Et ₃ N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
J	Constante de acoplamiento (en RMN)
CLEM	Cromatografía de líquidos - Espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
EMBR (ES+)	Espectroscopía de masas de baja resolución (barrido positivo de ionización por electropulverización o termopulverización)
Ac	Acetilo
EMBR (ES ⁻)	Espectroscopía de masas de baja resolución (barrido negativo de ionización por electropulverización)
m	Multiplete (espectral), metro(s), mili
m/z	Proporción de masa y carga (en espectrometría de masas)
MeOH	Metanol
MHz	Megahercio
EM	Espectrometría de masas
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ppm	Partes por millón (en RMN)
psi	Libras por pulgada cuadrada
c	Cuarteto

s	Singlete
t	Triplete
Tf	Trifluorometanosulfonilo (triflilo)
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
CCF	Cromatografía en capa fina
TMHD	2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona
Vol.	Volumen
δ	Desplazamiento químico

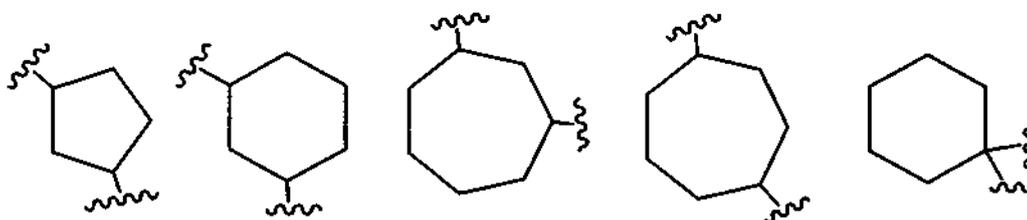
- El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo al eliminar un hidrógeno) que contiene de uno a veinte átomos de carbono; en una realización de uno a doce átomos de carbono; en otra realización de uno a diez átomos de carbono; en otra realización, de uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

El término "bencilo" se refiere a un radical metilo sustituido con fenilo, es decir, la siguiente estructura:



- 10 El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido eliminando un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

- 15 La expresión "resto cicloalquilenilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido eliminando dos átomos de hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilenilo tiene de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilenilo incluyen los siguientes:



- 20 El término "cicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados con un anillo aromático C_6-C_{10} o con un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo cicloalquilo condensado tal como sustituyente está unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando un grupo cicloalquilo condensado tal está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, está unidos cada uno a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático condensado C_6-C_{10} o el anillo heteroaromático de 5-10 miembros opcionalmente puede estar sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} o $=O$.

Un cicloalquilo puede ser un único anillo, que normalmente contiene de 3 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Alternativamente, 2 o 3 anillos pueden estar condensados juntos, tales como biciclodecano y decalinilo.

- 30 El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a dieciocho átomos de carbono. Como ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno. El término "arilo" también incluye sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno que están condensados con un anillo carbocíclico C_4-C_{10} , tal como un anillo carbocíclico C_5 o C_6 , o con un anillo heterocíclico

de 4-10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo arilo condensado tal como sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando un grupo arilo condensado tal está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El anillo condensado carbocíclico C_4-C_{10} o heterocíclico de 4-10 miembros puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} o =O. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, en consecuencia, fenilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como "tetalinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antracenoilo, fenantrenilo, benzonaftenoilo (también conocido como "fenalenilo") y fluorenilo.

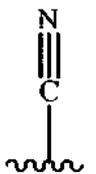
En algunos casos, el número de átomos de carbono de un sustituyente hidrocarbilo (es decir, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, etc.) se indica con el prefijo " C_x-C_y ", en el que x es el mínimo e y el máximo número de átomos de carbono del sustituyente. Así, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6 " se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrando adicionalmente, cicloalquilo C_3-C_6 se refiere a un cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono.

En algunos casos, el número de átomos de un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica por el sufijo "de X-Y miembros", en el que x es el mínimo e y es el máximo número de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Así, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5-8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene desde 5 hasta 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.

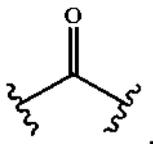
El término "hidrógeno" se refiere a un sustituyente hidrógeno, y puede representarse como -H.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa en combinación con otro(s) término(s), el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo. Los compuestos que portan un carbono al que está unido un sustituyente hidroxilo incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol. El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

El término "ciano" (también denominado "nitrilo") quiere decir -CN, que también puede representarse:

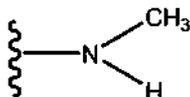


El término "carbonilo" quiere decir -C(O)-, que también pueden representarse como:

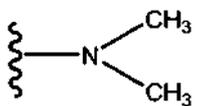


El término "amino" se refiere a NH_2 .

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino, en el que al menos una cadena de alquilo está unida al nitrógeno del amino en lugar de un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes alquilamino incluyen monoalquilamino, tal como metilamino (ejemplificado mediante la fórmula $-NH(CH_3)$), que también puede representarse:



y dialquilamino, tal como dimetilamino, (ejemplificado mediante la fórmula $-N(CH_3)_2$), que también puede representarse:



El término "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como -F), cloro (que puede representarse como -

Cl), bromo (que puede representarse como -Br) o yodo (que puede representarse como -I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Cuando más de un hidrógeno está reemplazado con halógenos, los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, diclorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo y heptafluoropropilo. Ilustrando adicionalmente, "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi") y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se debería reconocer que si un sustituyente está sustituido con más de un sustituyente halógeno, esos sustituyentes halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

El término "oxo" se refiere a =O.

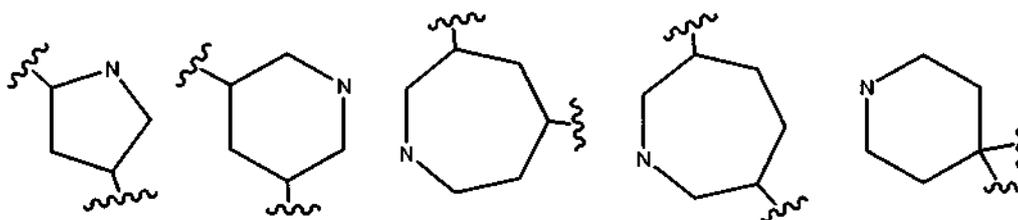
15 El término "oxi" se refiere a un sustituyente éter y puede representarse como -O-.

El término "alcoxi" se refiere a un alquilo enlazado a un oxígeno, que también puede representarse como -O-R, en el que la R representa el grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido eliminando un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), siendo seleccionados los restantes átomos de anillo independientemente del grupo constituido por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterocicloalquilo puede comprender alternativamente 2 o 3 anillos condensados juntos, donde al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo de anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo de anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. Análogamente, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al al menos un heteroátomo o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

El término "heterocicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados con un anillo aromático C₆-C₁₀ o con un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo heterocicloalquilo condensado tal como sustituyente está unido a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando un grupo heterocicloalquilo condensado tal está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo aromático condensado C₆-C₁₀ o el anillo heteroaromático de 5-10 miembros opcionalmente puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₆ o =O.

40 La expresión "resto heterocicloalquileno" se refiere a un sustituyente obtenido eliminando dos átomos de hidrógeno a partir de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo, donde al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo. En una realización, un sustituyente heterocicloalquileno tiene de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de heterocicloalquileno incluyen los siguientes:



45 El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene desde 5 hasta 14 átomos de anillo en el que al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo seleccionados los átomos de anillo restantes independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo único o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo,

oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo de anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono de anillo, en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. Análogamente, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al al menos un heteroátomo o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina.

Los ejemplos de heterocicloalquilos y heteroarilos de anillo único incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furanilo"), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo"), o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo o p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Los ejemplos de heterocicloalquilos de 2 anillos condensados incluyen indolizínilo, pirindínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, o pirido[4,3-b]-piridinilo), y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolínilo, benzodiazinilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzoisoxazinilo y tetrahydroisoquinolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos o heterocicloalquilos de 3 anillos condensados incluyen 5,6-dihidro-4H-imidazo [4,5,1-ij]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-hi]indol, 4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1]benzacepina y dibenzofuranilo.

Otros ejemplos de heteroarilos o heterocicloalquilos de anillos condensados incluyen heteroarilos benzocondensados, tales como indolilo, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o "pseudoisoindolilo"), indoleninilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo"), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo")), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazinilo") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo")), benzopiranilo (incluyendo "cromanilo" o "isocromanilo"), benzotipiranilo (también conocido como "tiocromanilo"), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como "benzoisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "cumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo", o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo), benzoisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzoisoxazinilo o 1,4-benzoisoxazinilo), tetrahydroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo, y acridinilo.

El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes tales como piridilo y quinolinilo que están condensados con un anillo carbocíclico C₄-C₁₀ tal como un anillo carbocíclico C₅ o un anillo carbocíclico C₆ o con un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo arilo condensado tal como sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando un grupo heteroarilo condensado tal está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un átomo de carbono del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El anillo carbocíclico condensado C₄-C₁₀ o el anillo heteroaromático de 4-10 miembros opcionalmente puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o =O.

Los ejemplos adicionales de heteroarilos y heterocicloalquilos incluyen: 3-1 H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-

5 morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzo[1,3]dioxina, benzo[1,4]dioxina, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-alfa]piridina, benzotianilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolizino, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, así como los derivados de los grupos

10 15 enumerados anteriormente, pueden estar unidos por un C o unidos por un N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o imidazol-2-ilo (unido por C).

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por tanto, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no están dentro de esta definición.

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno unido en un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente fluoro y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes fluoro. Debería reconocerse que, si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a no se que se indique lo contrario).

Si un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar o bien (1) no sustituido o (2) sustituido. Si se describe que un carbono de un sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más hidrógenos sobre el carbono (en la medida en que haya alguno) pueden reemplazarse separada y/o conjuntamente por un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más hidrógenos del nitrógeno (en la medida en que haya alguno) pueden reemplazarse por separado y/o conjuntamente con un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Un sustituyente

30 35 ejemplar puede representarse como -NR'R", en el que R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico formado a partir de R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos puede estar parcialmente o totalmente saturado. En una realización, el anillo heterocíclico consta de 4 a 7 átomos. En otra realización, el anillo heterocíclico se selecciona del grupo que consisten en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, piridilo y tiazolilo.

40 Esta memoria descriptiva usa los términos "sustituyente" y "grupo" indistintamente.

Si un grupo de sustituyentes se describe en conjunto como que están opcionalmente sustituidos con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes no sustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos con los sustituyentes opcionales y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos con uno o más de los sustituyentes opcionales.

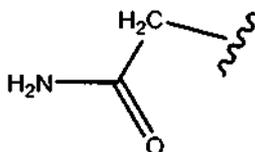
45 Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número concreto de sustituyentes no hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta ese número concreto de sustituyentes no hidrógeno o hasta el número máximo de posiciones sustituibles del sustituyente, el que sea menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría

50 55 opcionalmente sustituido con hasta sólo tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tiene el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que sólo tiene una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente distinto de hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no hidrógeno, entonces el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno amino estará opcionalmente sustituido con hasta sólo 1 sustituyente no hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno secundario.

Un sufijo unido a un sustituyente con varios restos sólo afecta al primer resto. Para ilustrar, el término "alquilocicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Así, un sufijo C₁-C₆ en alquilocicloalquilo C₁-C₆ significa que el resto alquilo del alquilocicloalquilo contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; el sufijo C₁-C₆ no describe el resto cicloalquilo. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalcoialquilo indica que sólo el resto alcoxi del

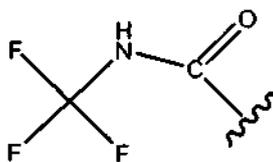
sustituyente alcoxilquilo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. Si la sustitución con halógenos puede producirse *sólo* en el resto alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxihaloalquilo". Si la sustitución con halógenos puede producirse tanto en el resto alquilo como en el resto alcoxi, el sustituyente se describiría como "haloalcoxihaloalquilo".

- 5 Cuando un sustituyente se compone de varios restos, a menos que se indique lo contrario, está previsto que el resto final sirva como punto de enlace al resto de la molécula. Por ejemplo, en un sustituyente A-B-C, el resto C está enlazado al resto de la molécula. En un sustituyente A-B-C-D, el resto D está enlazado al resto de la molécula. Asimismo, en un sustituyente aminocarbonilmetilo, el resto metilo está enlazado al resto de la molécula, donde el sustituyente también puede representarse como



10

En un sustituyente trifluorometilaminocarbonilo, el resto carbonilo está enlazado al resto de la molécula, donde el sustituyente también se puede representar como



15

Si los sustituyentes se describen como que se "seleccionan independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Cada sustituyente, por lo tanto, puede ser idéntico a o diferente del otro/de los otros sustituyente(s).

Isómeros

20

Cuándo está presente un centro asimétrico en un compuesto de Fórmula I, al que en lo sucesivo se hace referencia como el compuesto de la invención, el compuesto puede existir en forma de isómeros ópticos (enantiómeros). En una realización, la presente invención comprende enantiómeros y mezclas, incluyendo mezclas racémicas de los compuesto de fórmula I. En otra realización, para compuestos de fórmula I que contienen más de un centro asimétrico, la presente invención comprende formas diastereoméricas (diastereómeros individuales y sus mezclas) de compuestos. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo o resto alqueno, pueden aparecer isómeros geométricos.

25

Formas tautoméricas

30

La presente invención comprende las formas tautoméricas de compuestos de fórmula I. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera energética baja, puede producirse isomería tautomérica ('tautomerismo'). Puede adoptar la forma de tautomerismo protónico en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o del llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un compuesto individual puede presentar más de un tipo de isomería. Las diversas proporciones de tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los diversos sustituyentes de la molécula, así como de la técnica de cristalización concreta usada para aislar un compuesto.

Sales

35

Los compuestos de esta invención se pueden usar en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto concreto, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como estabilidad farmacéutica potenciada a diferentes temperaturas y humedades o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, se puede usar también una sal de un compuesto como una ayuda para el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

40

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en contraposición, por ejemplo, a usarla en un contexto *in vitro*), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa respecto al compuesto original. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención son

45

"sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales englobadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas del compuesto de esta invención que se preparan

generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, cuando sea posible, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, benenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, benenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de base se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

Las sales orgánicas pueden ser sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores (C_1 - C_6) (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuro y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

En una realización también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemicalcio y hemisulfato.

Profármacos

También se divulgan los denominados "profármacos" del compuesto de la invención. Así, algunos derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, al ser administrados en o sobre el organismo, convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos" Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I con algunos restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorrestos", por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Isótopos

También se divulgan compuestos marcados, que son idénticos a los referidos en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que puede incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como 2H , 3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos de la presente invención marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos tales como 3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, 3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren especialmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, 2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula I de esta invención marcados con isótopos y sus profármacos pueden

prepararse en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que se muestran a continuación y sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Administración y dosificación

- 5 Normalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran a través de cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos necesarias para tratar la progresión de la afección médica son determinadas fácilmente por un experto en la técnica usando enfoques preclínicos y clínicos conocidos en las técnicas médicas.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la que el compuesto entra en el torrente circulatorio directamente desde la boca.

- 15 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

- 20 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído.

- 25 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos está basado en una variedad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto concreto empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis única o divididas) es normalmente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/kg, y en otra realización, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es desde 0,01 hasta 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es desde 0,1 hasta 1,0 mg/kg/día. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o submúltiplos de ellas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces al día (normalmente no más de 4 veces). Normalmente, se pueden usar múltiples dosis al día para incrementar la dosis diaria total, si se desea.

- 40 Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento contiene normalmente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o, en otra realización, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

- 45 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares y engloban mamíferos *in utero*. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados.

Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier etapa del desarrollo.

50 Uso en la preparación de un medicamento

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones referidas en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas

- 55 Para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia en el presente documento, el compuesto de la invención puede administrarse como compuesto per se. Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables

son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad en agua en relación con el compuesto original.

En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos y puede estar formulado con el compuesto como una composición de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener desde un 0,05 % hasta un 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención se pueden acoplar con polímeros adecuados como vehículos de fármacos dirigibles. Pueden estar presentes también otras sustancias farmacológicamente activas.

10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a través de cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las composiciones y compuestos activos, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

15 La administración oral de una forma de dosificación sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosificación oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de fórmula I se combinan normalmente con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener
20 una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes de tamponación o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede ser en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica (es decir, agua).

25 Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o agentes perfumantes.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. "Administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones
30 acuosas u oleaginosas inyectables estériles) se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y/o de suspensión adecuados.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para
35 administración tópica incluyen también, por ejemplo, geles tópicos, pulverizadores, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo utilizando un parche, bien de tipo depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones tópicas para este propósito incluyen geles,
40 hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos sueltos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. Se pueden usar también liposomas. Los vehículos tópicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración (véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finin y Morgan (octubre 1999)).

45 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en las que el compuesto de esta invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o auricular puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, con pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen pomadas, implantes biodegradables (es decir, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no
50 biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, ácido hialurónico reticulados, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones pueden administrarse también mediante iontoforesis.

55 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un contenedor pulverizador con bomba que es apretado o bombeado por el paciente o en forma de una presentación de pulverizador en aerosol desde un contenedor a presión o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran normalmente en forma de polvo seco (solas, como una mezcla, por

ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezcladas con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador en aerosol desde un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa medios electrohidrodinámicos para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede estar en forma, por ejemplo, de un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

Se pueden utilizar también otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas, tales como formulación y procedimientos de administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y procedimientos de administración eficaces son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se analiza, por ejemplo, por Hoover, John E., Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; Liberman, y col., Ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, y col., Ed., "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Coadministración

Los compuestos de la presente invención pueden usarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o estados patológicos. El/los compuesto(s) de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden administrarse simultáneamente (en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico ejemplar puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor metabotrópico de glutamato.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos pueden administrarse simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o usando vías de administración diferentes.

Las expresiones "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea" y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación.

Kits

La presente invención comprende adicionalmente kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un contenedor para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

Intermedios

En otra realización, la invención se refiere a los intermedios novedosos útiles para preparar los compuestos de la invención.

Esquemas de síntesis generales

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por los procedimientos descritos más adelante, junto con procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica o modificaciones y transformaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en el presente documento están comercialmente disponibles o pueden prepararse por procedimientos rutinarios conocidos en la técnica (tales como los procedimientos divulgados en los libros de referencia estándar tales como COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-IV (publicado por Wiley-Interscience)). Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos más adelante.

Durante cualquiera de las secuencias de síntesis siguientes puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan en el presente documento por referencia.

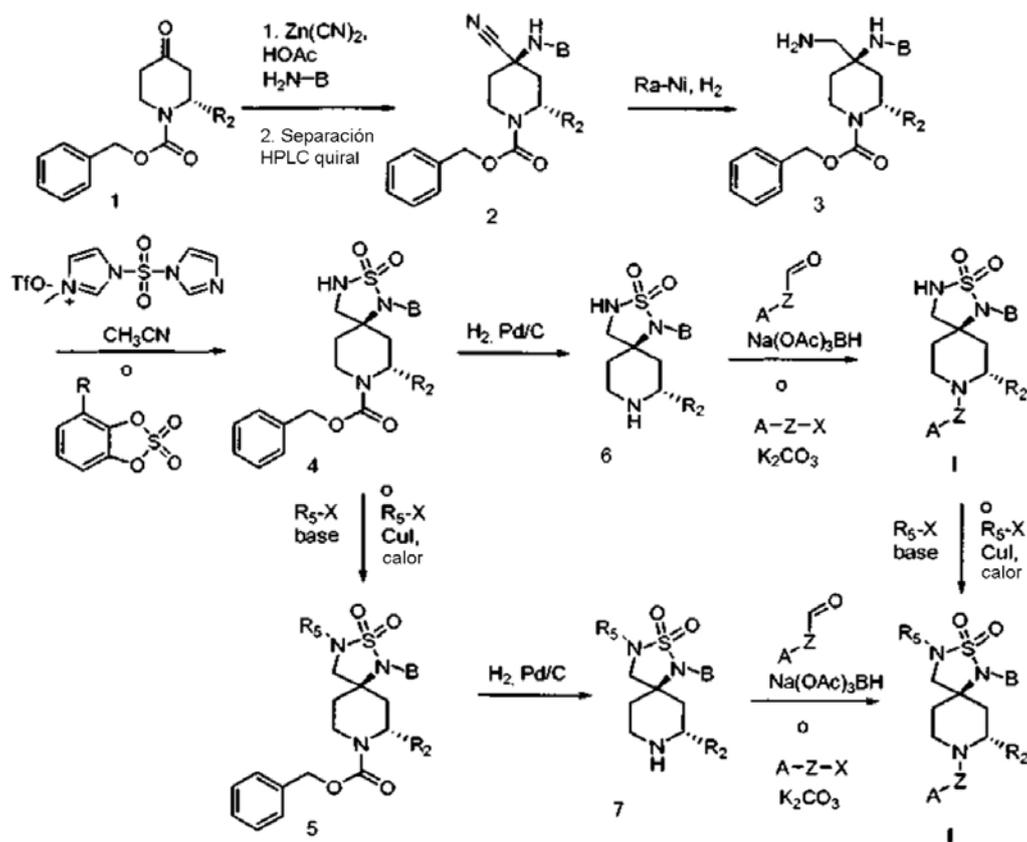
Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción analizados más adelante en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes de los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se lleva a cabo por procedimientos estándar, que son conocidos por el experto farmacéutico.

- 5 El experto en la técnica entenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por conveniencia de la representación y/o para reflejar el orden en el que se introducen en los esquemas, y no se pretende que se correspondan necesariamente con los símbolos, superíndices o subíndices de las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No deben constreñir el alcance de la invención en modo alguno.

Ejemplos de trabajo

A continuación se ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Se pueden preparar compuestos adicionales dentro del alcance de esta invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, bien solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

Esquema 1



15

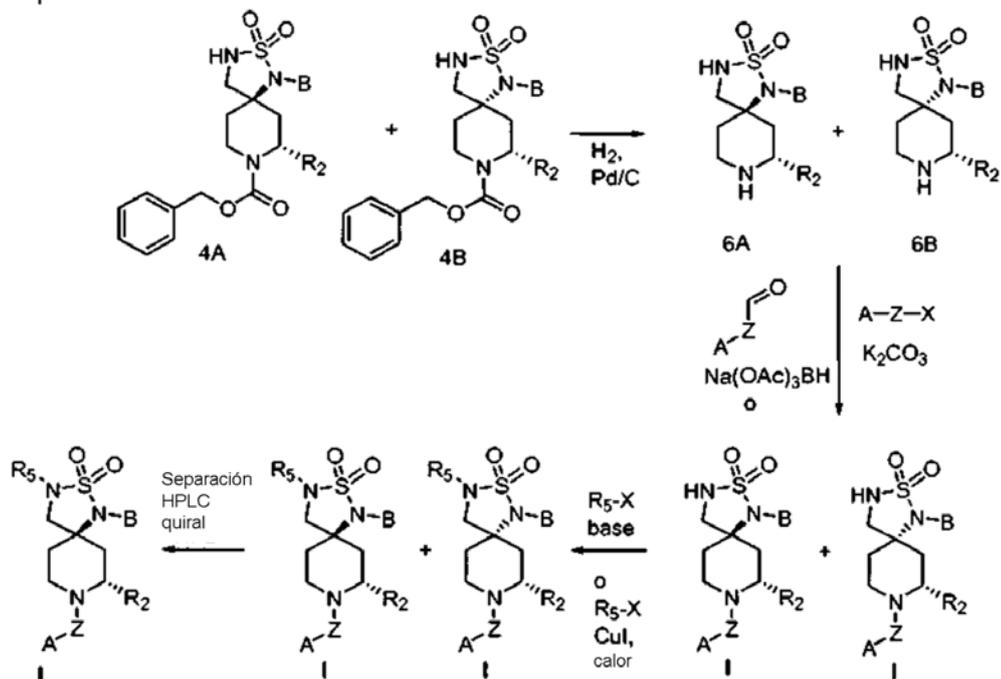
20

25

30

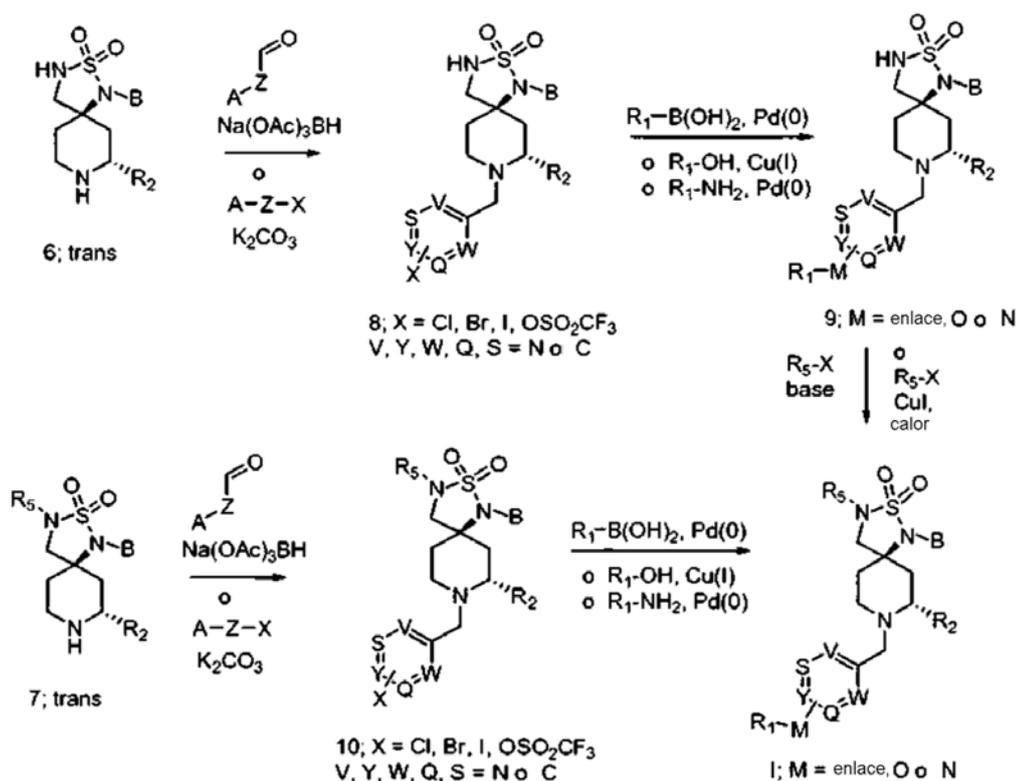
mediante alquilación de **1** (donde $R_5 = H$) usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica, tales como NaH en DMF con un grupo R_5-X apropiado en el que X se define como anteriormente o tratamiento con un triflato o haluro de arilo/heteroarilo, CuI y calor, para proporcionar compuestos de fórmula I (R_5 definido anteriormente).

Esquema 2



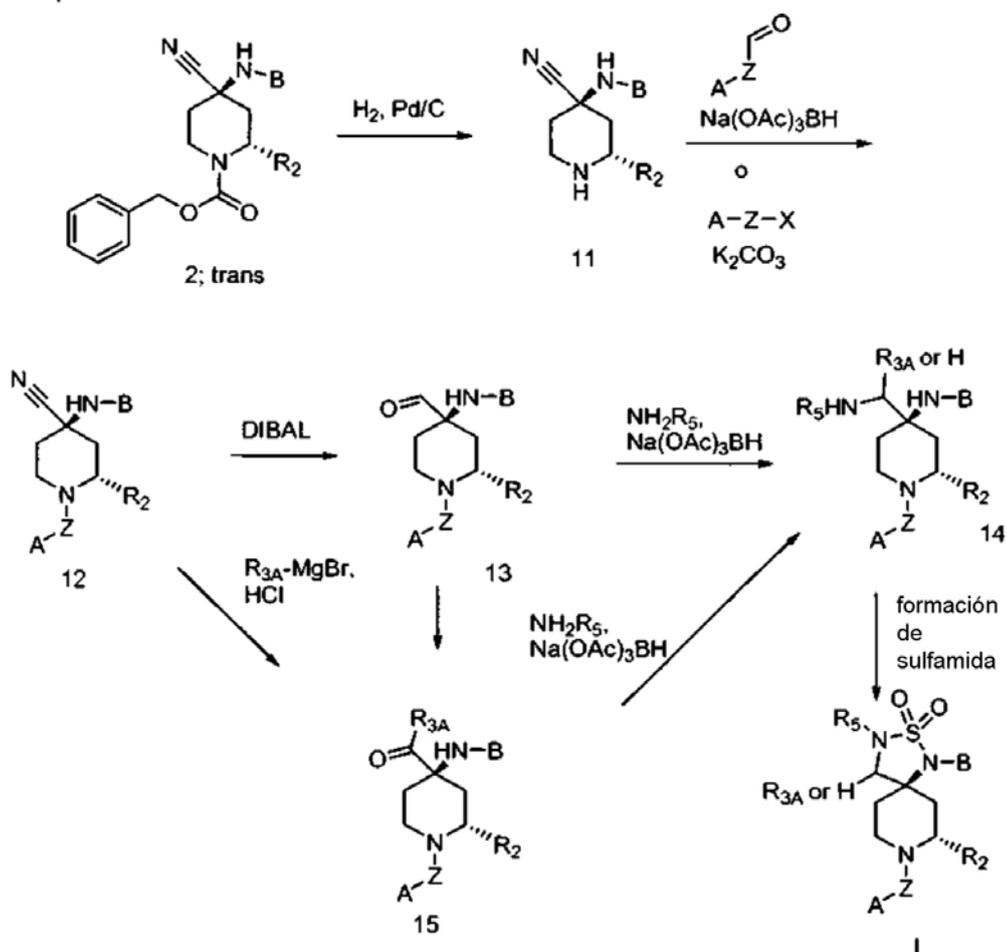
- 5 El Esquema 2 ilustra la síntesis de derivados de sulfamida cíclicos representados por la fórmula I empleando procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. Los intermedios **4A** y **4B** se preparan de manera similar a la descrita en el Esquema 1, en el que la separación quiral se lleva a cabo a una etapa diferente. Los compuestos quirales representados por la fórmula I se preparan de manera análoga a los descritos en el Esquema 1.

Esquema 3



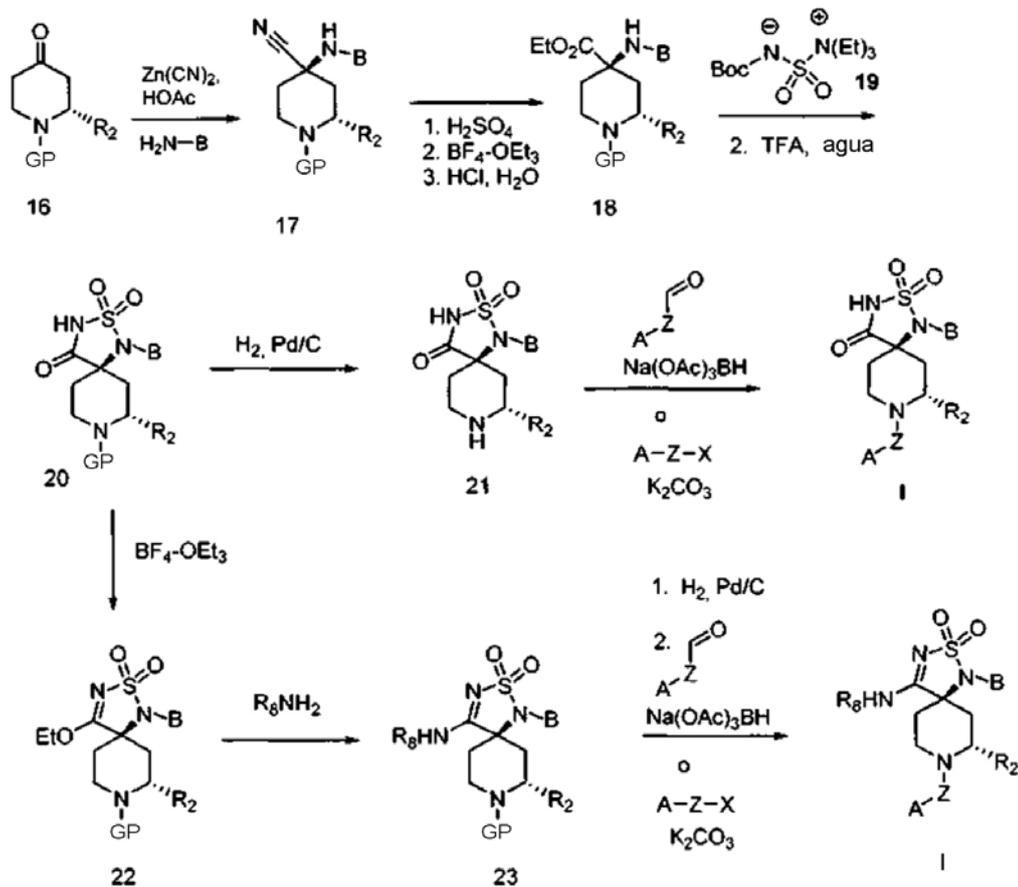
El Esquema 3 ilustra la síntesis de derivados de sulfamida cíclicos representados por la fórmula I usando procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. La aminación reductora de **6** o **7** con un aldehído y triacetoxiborohidruro de sodio o la alquilación de **6** o **7** con A-Z-X (donde X se define anteriormente) y base tal como carbonato de potasio o de cesio proporciona los intermedios **8** o **10** (donde X = halógeno o triflato y V, W, Y, Q, S se definen como un átomo de nitrógeno o de carbono). La derivatización de **8** o **10** mediante acoplamiento de Suzuki puede llevarse a cabo usando un ácido borónico de arilo o heteroarilo, una fuente de paladio (0) tal como Pd(OAc)₂ y una base tal como carbonato de cesio en DMF. Alternativamente, la derivatización de **8** o **10** mediante acoplamiento de Buchwald se lleva a cabo con una amina adecuada, una fuente de paladio (0) tal como Pd₂(dba)₃, un ligando tal como BINAP y una base tal como carbonato de cesio en tolueno/DMA. Alternativamente, la conversión de **8** o **10** para formar un éter se lleva a cabo mediante el tratamiento con un alcohol apropiado, CuCl, NMP, una base tal como carbonato de cesio y 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona (TMHD). La conversión de **9** en la fórmula I se lleva a cabo mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

Esquema 5



El Esquema 5 ilustra la síntesis de derivados de sulfamida cíclicos representados por la fórmula I empleando procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. El Intermedio **12** se prepara a partir del intermedio **2** usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente. La reducción de **12** usando DIBAL en tolueno proporciona el intermedio **13**. Alternativamente, el intermedio **12** puede convertirse en la cetona **15** mediante tratamiento con un reactivo de Grignard apropiado seguido por hidrólisis ácida. La aminación reductora de **13** o **15** proporciona el compuesto **14**. La formación de la sulfamida cíclica puede llevarse a cabo mediante tratamiento de manera análoga a los descritos anteriormente para proporcionar compuestos representados por la fórmula I.

Esquema 6

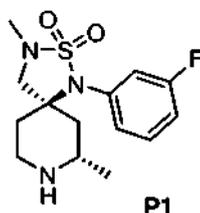


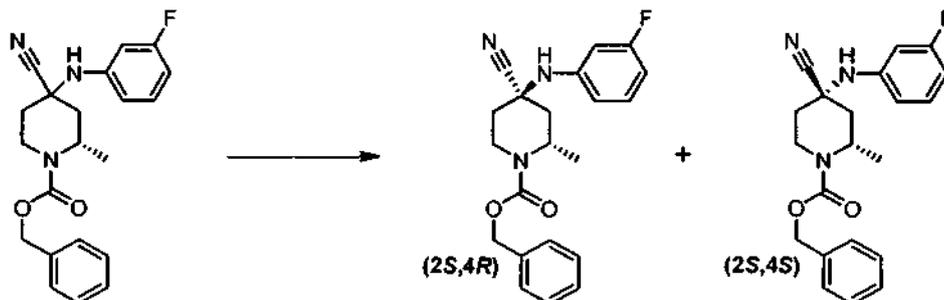
El Esquema 6 ilustra la síntesis de derivado de sulfamida cíclicos representados por la fórmula I empleando procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. La piperidinona de partida protegida apropiadamente **16** (GP = Grupo Protector) se prepara siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente. La conversión del nitrilo **17** al éster **18** se lleva a cabo mediante tratamiento con ácido seguido de tratamiento con tetrafluoroborato de trietiloxonio en tampón fosfato. El tratamiento de **18** con un reactivo apropiado tal como reactivo de Burgess **19** proporciona la sulfamida cíclica **20**. La desprotección usando hidrogenación con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono proporciona compuestos de fórmula **21**. La aminación reductora de **21** con un aldehído y triacetoxiborohidruro de sodio o la alquilación de **21** con R-Z-X donde X se define anteriormente y base tal como carbonato de potasio o de cesio proporciona compuestos de fórmula I. Alternativamente la sulfamida cíclica **20** se convierte en **22** usando un agente alquilante adecuado tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio en tampón fosfato. El tratamiento de **22** con una amina apropiada proporciona **23**, que se convierte en compuestos de fórmula I siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

Sección experimental

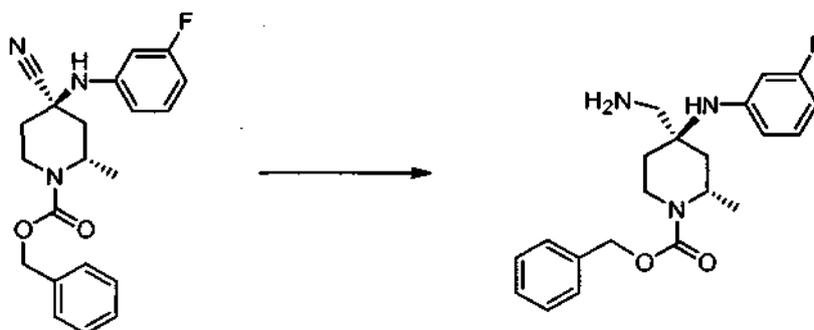
15 Preparaciones

Preparación 1: 2,2-Dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (P1)

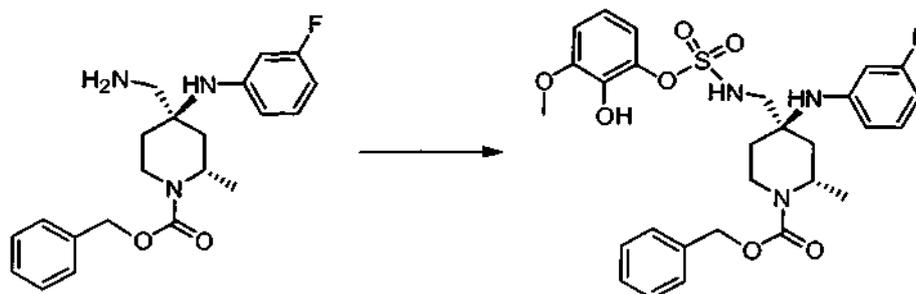


(2S,4R)-4-Ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

La mezcla diastereomérica (2S)-4-ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparada como en el Ejemplo 1 (36 g) se sometió a cromatografía para separar los productos diastereoméricos (Columna: Chiralcel OJ-H; Eluyente: CO₂:MeOH 80:20). El isómero (2S,4S) eluyó primero, seguido por el producto del epígrafe (17 g, 47%). CLEM *m/z* 368,1 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,49 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,70 (ddd, *J*=13,1, 13,2, 4,4 Hz, 1H), 1,89 (dd, *J*=13,9, 6,5 Hz, 1H), 2,42-2,49 (m, 2H), 3,35 (ddd, *J*=14,6, 13,0, 2,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,14 (d, mitad de cuadruplete AB, *J*=12,3 Hz, 1H), 5,18 (d, mitad de cuadruplete AB, *J*=12,3 Hz, 1H), 6,60-6,68 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 5H). La esteoquímica relativa de los sustituyentes en estos productos se determinó por examen del espectro de RMN de los dos diastereómeros, en particular, las correlaciones NOE entre el grupo metilo y el resto de hidrógeno.

(2S,4R)-4-(Aminometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

Se convirtió (2S,4R)-4-ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo en el producto del epígrafe de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (2S)-4-(aminometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo a partir de (2S)-4-ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 1% hasta 4% de MeOH en diclorometano) proporcionó el producto (7,8 g, 77%). CLEM *m/z* 372,1 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,17 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,56 (dd, *J*=14,4, 8,3 Hz, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,85 (ddd, *J*=13,9, 11,3, 6,2 Hz, 1H), 2,04 (dd, *J*=14,4, 6,3 Hz, 1H), 2,87 (d, mitad de cuadruplete AB, *J*=14 Hz, 1H), 2,91 (d, mitad de cuadruplete AB, *J*=14 Hz, 1H), 3,05 (ddd, *J*=13,9, 11,5, 4,7 Hz, 1H), 3,93 (ddd, *J*=14,0, 6,0, 2,8 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,31-6,40 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 5H).

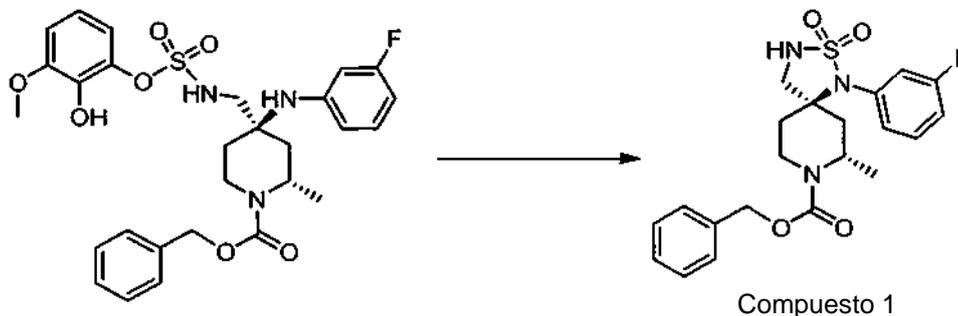
(2S,4R)-4-[(3-Fluorofenil)amino]-4-([(2-hidroxi-3-metoxifenoxi)sulfonil]amino)metil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

25

Una solución de 2,2-dióxido de 5-metoxi-1,3,2-benzodioxatol (preparado de acuerdo con el procedimiento de A.M. Tickner et al., Synthetic Communications 1994, 24, 1631-7; 599 mg, 2,96 mmol) en diclorometano (0,8 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada en hielo de (2S,4R)-4-(aminometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-

carboxilato de bencilo (1,00 g, 2,69 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) en DMF (13,5 ml), y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en HCl acuoso (1%, 20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto del epígrafe como un aceite (1,50 g, 97%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. CLEM m/z 574,0 (M+1).

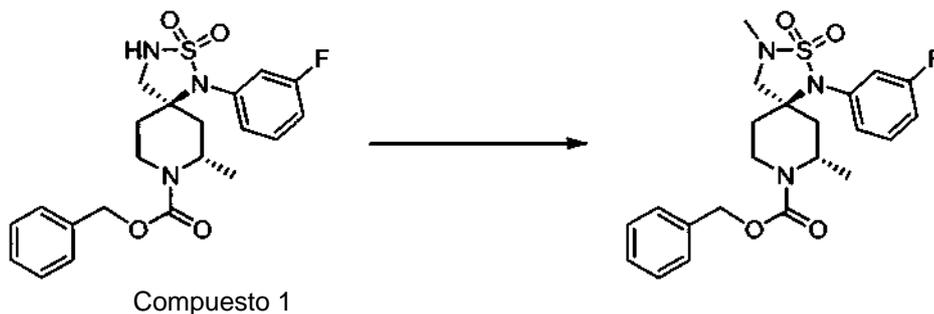
2,2-Dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (Compuesto 1)



Una solución de (2S,4R)-4-[(3-fluorofenil)amino]-4-[[[(2-hidroxi-3-metoxifenoxi)sulfonil]amino]metil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,50 g, de la etapa anterior, 2,61 mmol) en dioxano (26,2 ml) se calentó a reflujo durante 66 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en HCl acuoso (0,5M, 20 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% hasta 35% de acetato de etilo en heptano) proporcionando el producto como un sólido blanco (440 mg, 39%). CLEM m/z 434,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,16 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,66-1,75 (m, 2H), 2,02 (d ancho, $J=12$ Hz, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 3,60 (dd, $J=11,6, 9,2$ Hz, 1 H), 3,72 (dd, $J=12,0, 6,9$ Hz, 1 H), 4,08 (s muy ancho, 1H), 4,50 (s muy ancho, 1 H), 5,05 (d, mitad de cuadruplete AB, $J=12,5$ Hz, 1 H), 5,09 (d, mitad de cuadruplete AB, $J=12,8$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J=8,7, 7,2$ Hz, 1H), 7,07-7,18 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 5H), 7,39 (ddd, $J=8,2, 8,2, 6,5$ Hz, 1 H).

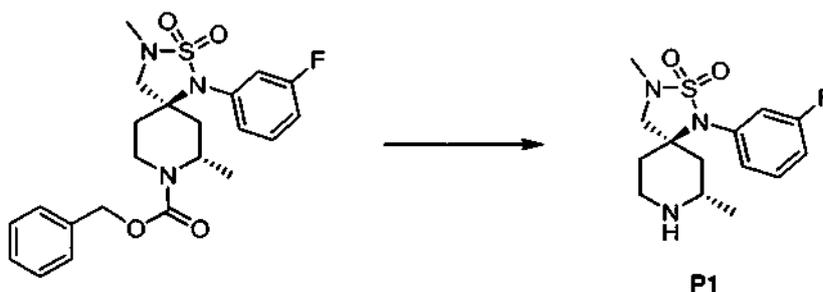
2,2-Dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo

20



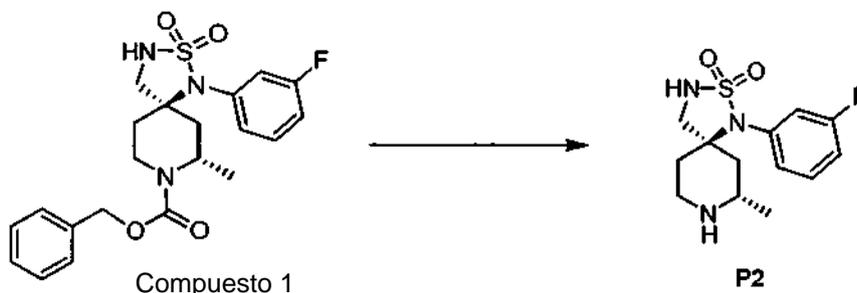
Se convirtió 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (**Compuesto 1**) en el producto del epígrafe de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano a partir de 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano del Ejemplo 2. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% hasta 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un sólido blanco (560,4 mg, 89%). CLEM m/z 448,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,21 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,66 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 2H), 2,10 (d ancho, $J=13$ Hz, 1 H), 2,85 (s, 3H), 3,03 (v br dd, $J=14, 14$ Hz, 1 H), 3,38 (d ancho, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,62 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 4,16 (s muy ancho, 1 H), 4,53 (s muy ancho, 1 H), 5,06 (s ancho, 2H), 7,10 (ddd, $J=9,3, 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,41 (ddd, $J=8,2, 8,2, 6,4$ Hz, 1 H).

2,2-Dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (P1)



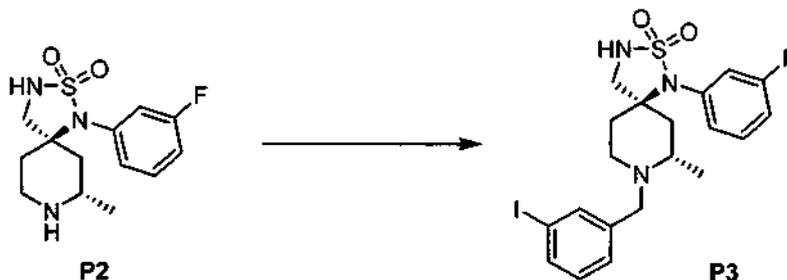
Se convirtió 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo en **P1** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2,2-dióxido de (7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano a partir de 2,2-dióxido de (7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo del Ejemplo 1. El producto del epígrafe se obtuvo como una espuma blanca (405 mg, cuantitativo). CLEM m/z 314,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,00 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,41 (dd, $J=14,0$, 10,0 Hz, 1H), 1,76 (ddd, $J=14,1$, 11,2, 4,6 Hz, 1H), 2,22-2,31 (m, 2H), 2,55 (ddd, $J=12,8$, 11,3, 3,0 Hz, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 2,80-2,86 (m, 1 H), 2,83 (s, 3H), 3,21 (d, mitad de cuadruplete AB, $J=9,3$ Hz, 1H), 3,28 (d, mitad de cuadruplete AB, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J=8,0$, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J=8,1$, 8,1, 6,4 Hz, 1H).

Preparación 2: 2,2-Dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (P2)



Se convirtió 2,2-dióxido de (5*R*, 7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (Compuesto 1) en **P2** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2,2-dióxido de (7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano a partir de 2,2-dióxido de (7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo del Ejemplo 1. El producto del epígrafe se obtuvo como un aceite incoloro (1,055 g, 99%). CLEM m/z 299,37 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 1,37 (dd, $J=14,3$, 10,9 Hz, 1H), 1,69 (ddd, $J=14,4$, 12,2, 4,7 Hz, 1H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,46 (ddd, $J=12,5$, 12,5, 2,8 Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,80 (ddd, $J=12,8$, 4,6, 3,5 Hz, 1H), 3,29 (d, mitad de cuadruplete AB, $J=11,9$ Hz, 1H), 3,34 (d, mitad de cuadruplete AB, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 7,19 (ddd, $J=8,0$, 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,36 (dddd, $J=8,0$, 8,0, 6,4, 0,8 Hz, 1H).

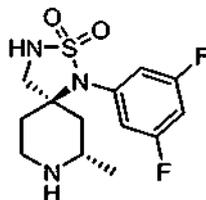
Preparación 3: 2,2-Dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-yodobencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (P3)



Se convirtió 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (**P2**) en **P3** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (**1a**) a partir de 2,2-dióxido de (7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano del Ejemplo 1. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% hasta 5% de MeOH en diclorometano) proporcionó **P3** como un sólido (230 mg, 48%). CLEM m/z 516,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,01 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,60 (ddd, $J=13,6$, 6,1, 1,0 Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,92

(m, 1H), 1,99 (dd, $J=13,6, 4,6$ Hz, 1H), 2,19 (ddd, $J=12,6, 7,0, 3,8$ Hz, 1H), 2,46 (ddd, $J=12,6, 8,1, 3,5$ Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 3,23 (d, $J=13,8$, 1H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,54 (d, $J=13,7$ Hz, 1 H), 5,40 (s ancho, 1H), 6,99 (dd, $J=8,2, 7,7$ Hz, 1 H), 7,11-7,19 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H).

Preparación 4: 2,2-Dióxido de (5R,7S)-1-(3,5-difluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (P4)



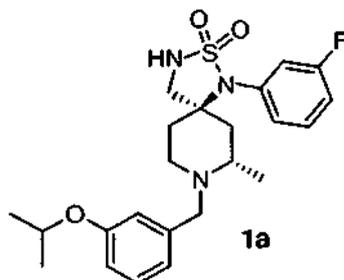
P4

5

El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la que se emplea para 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (**P2**), salvo porque se usó 3,5-difluoroanilina en lugar de 3-fluoroanilina. La purificación se llevó a cabo por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 1% hasta 15% de MeOH en diclorometano) proporcionando **P4** como un aceite. CLEM m/z 318,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,01 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,34 (dd, $J=14,0, 10,4$ Hz, 1H), 1,69 (ddd, $J=14,0, 11,7, 4,8$ Hz, 1 H), 2,17-2,25 (m, 2H), 2,56 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,86 (ddd, $J=12,8, 4, 4$ Hz, 1H), 3,38 (d, mitad de cuadruplete AB, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,43 (d, mitad de cuadruplete AB, $J=12,1$ Hz, 1 H), 6,93 (tt, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H).

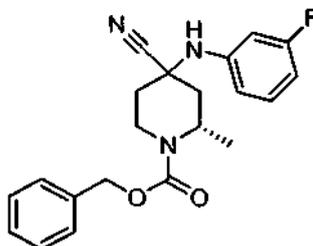
10

Ejemplos



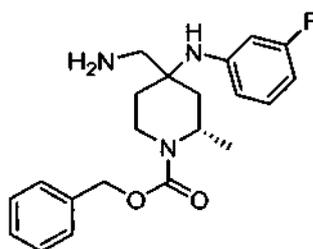
1a

15 **Ejemplo 1: 2,2-Dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (1a)**



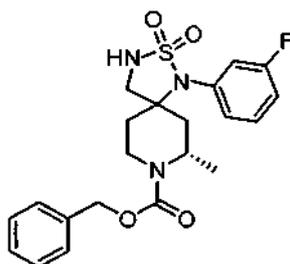
(2S)-4-Ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

20 A una solución de (2S)-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (véase C. Coburn *et al.*, Solicitud Internacional 2007, WO 2007011810; 20,0 g, 80,9 mmol) en ácido acético (162 ml) se añadió 3-fluoroanilina (18,0 g, 162 mmol) y cianuro de cinc (23,7 g, 202 mmol). La reacción se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con hidróxido amónico hasta que la mezcla fue básica. La reacción se filtró proporcionando un sólido amarillo que se combinó con otras extracciones con cloruro de metileno, se secó son sulfato sódico y se concentró. El material se purificó usando. El material se purificó usando cromatografía sobre gel
25 de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe (29,7 g, 72%). EM m/z 368,1 (M+1).



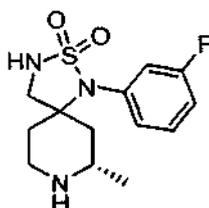
(2S)-4-(Aminometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

- 5 A una solución de (2S)-4-ciano-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (8,0 g, 21,8 mmol) en NH_3 (109 ml, 218 mmol, 1M en MeOH) se añadió níquel Raney en agua (1,87 g, 21,8 mmol). La reacción se sometió a hidrogenación ($3,44 \times 10^5$ Pa) durante 12 h, se filtró sobre Celite, se concentró, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe (8,0 g, 72%). EM m/z 372,1 (M+1).



2,2-Dióxido de (7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo

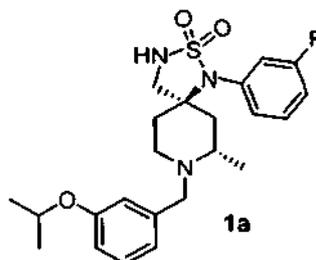
- 10 A una solución de triflato de 3-(imidazol-1-sulfonil)-1-metil-3H-imidazol-1-io (S. Beaudoin, J. Org Chem. 2003, 68, 115-119) (1,47 g, 4,04 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió (2S)-4-(aminometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 2,69 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del epígrafe (750 mg, 64%). EM m/z 434,1 (M+1).



15

2,2-Dióxido de (7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano

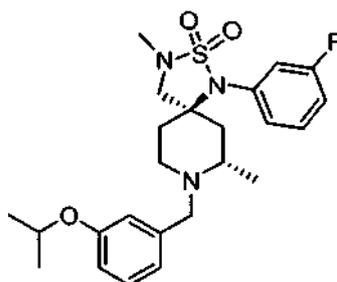
- 20 A una solución de 2,2-dióxido de (7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (90 mg, 0,2 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió hidróxido de paladio (15 mg, 0,1 mmol). La mezcla se sometió a hidrogenación a $3,44 \times 10^5$ Pa durante la noche. La reacción se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe (60 mg, 96%). EM m/z 300,1 (M+1).



2,2-Dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (1a)

A una solución de 2,2-dióxido de (7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (60 mg, 0,2 mmol) y

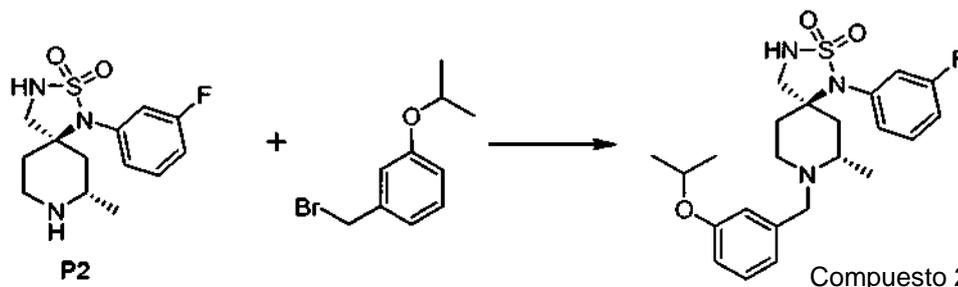
3-isopropoxibenzaldehído (3 mg, 0,2 mmol) en dicloroetano (2,0 ml) se añadió ácido acético (12 mg, 0,2 mmol). La reacción se dejó agitando durante 5 h a temperatura ambiente y se cargó con triacetoxiborohidruro sódico (85 mg, 0,4 mmol) y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando 20-50% de acetato de etilo/hexano como gradiente proporcionó el primer eluyente (9,7 mg, 11%) de 2,2-dióxido de (5*S*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (**1b**). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,17 (d, *J*=6,22 Hz, 3H) 1,30 (dd, *J*=6,01, 3,52 Hz, 6H) 1,41 - 1,54 (m, 1H) 1,61 (dt, *J*=12,86, 4,15 Hz, 1H) 1,69 - 1,77 (m, 1H) 1,82 - 1,98 (m, 2H) 2,24 - 2,36 (m, 1 H) 2,77 (td, *J*=12,34, 4,46, 3,11 Hz, 1 H) 2,97 (d, *J*=13,27 Hz, 1 H) 3,49 - 3,61 (m, 2H) 4,00 (d, *J*=13,27 Hz, 1 H) 4,45 - 4,56 (m, 1H) 4,67 (t, *J*=7,46 Hz, 1H) 6,71 - 6,80 (m, 3H) 7,07 - 7,20 (m, 4H) 7,40 (ddd, *J*=8,09, 6,22 Hz, 1H), EM *m/z* 448,1 (M+1) y el segundo eluyente (14,5 mg, 16%) de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (**1a**). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,03 (d, *J*=6,64 Hz, 3H) 1,30 (d, *J*=6,22 Hz, 6H) 1,60 (dd, *J*=14,10, 5,39 Hz, 1 H) 1,78 - 1,86 (m, 1 H) 1,92 - 2,05 (m, 2H) 2,22 - 2,30 (m, 1H) 2,47 - 2,56 (m, 1 H) 2,67 - 2,75 (m, 1H) 3,26 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 3,44 - 3,56 (m, 2H) 3,59 (d, *J*=13,69 Hz, 1H) 4,44 - 4,55 (m, 1 H) 4,85 (t, *J*=7,67 Hz, 1 H) 6,74 (d, 2H) 6,73 (d, *J*=4,98 Hz, 1H) 7,07 - 7,19 (m, 4H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H), EM *m/z* 448,1 (M+1).



Ejemplo 2: 2,2-Dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano

Se añadió una solución de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (**1a**) (20 mg, 0,045 mmol) en DMF a una suspensión de NaH (3,6 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,6 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se añadió yoduro de metilo (8,7 mg, 0,061 mmol) en DMF (0,2 ml). Se dejó calentar gradualmente la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los orgánicos reunidos se secaron, se concentraron y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe (15 mg, 67%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 (d, *J*=6,64 Hz, 3H) 1,30 (d, *J*=5,81 Hz, 6H) 1,64 (dd, *J*=13,69, 4,98 Hz, 1H) 1,89 - 1,96 (m, 2H) 2,04 (dd, *J*=13,48, 4,77 Hz, 1 H) 2,28 - 2,37 (m, 1 H) 2,49 - 2,58 (m, 1 H) 2,75 - 2,80 (m, 1 H) 2,82 (s, 3H) 3,26 (d, *J*=9,13 Hz, 1 H) 3,31 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 3,44 (d, *J*=9,13 Hz, 1 H) 3,56 (d, *J*=13,27 Hz, 1 H) 4,44 - 4,54 (m, 1 H) 6,73 (d, *J*=2,07 Hz, 1 H) 6,75 (s, 2H) 7,09 - 7,21 (m, 4H) 7,34 - 7,43 (m, 1 H); EM *m/z* 462,3 (M+1).

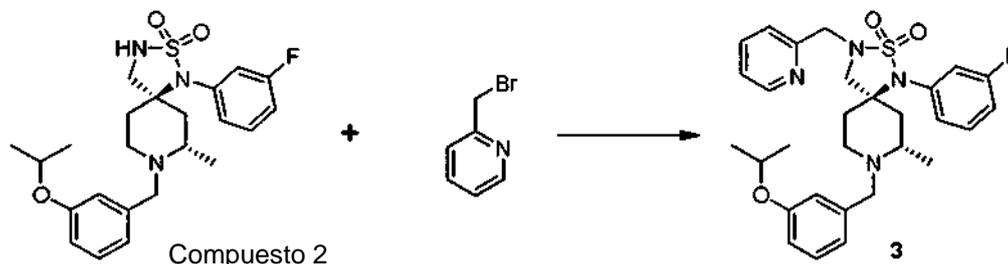
Ejemplo 3: 2,2-Dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(piridin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (3**)**



2,2-Dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (Compuesto 2; también descrito como Ejemplo 1a)

Se añadió, gota a gota durante 5 minutos una solución de 1-(bromometil)-3-isopropoxibenceno (239 mg, 1,04 mmol) en DMF (0,5 ml) a una mezcla de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (**P2**, 312 mg, 1,04 mmol) y carbonato de cesio (680 mg, 2,09 mmol) en DMF (3 ml), y la suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml); los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% hasta 5% de

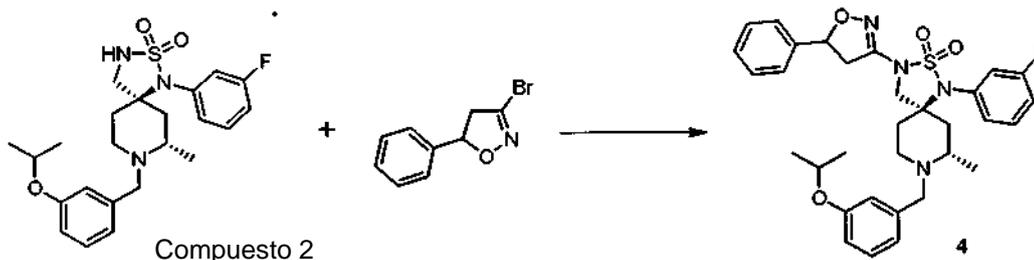
MeOH en diclorometano) proporcionando el producto como un sólido blanco (185 mg, 40%). CLEM m/z 448,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,06 (s ancho, 3H), 1,32 (d, $J=6,1$ Hz, 6H), 1,61 (m ancho, 1 H), 1,85 (s ancho, 1 H), 1,96-2,09 (m ancho, 2H), 2,29 (m, 1 H), 2,55 (s ancho, 1H), 2,73 (m, 1 H), 3,28 (d ancho, $J=13$ Hz, 1 H), 3,50 (dd, la mitad del sistema ABX, $J=12,0$, 9,0 Hz, 1H), 3,56 (dd, la mitad del sistema ABX, $J=12,1$, 7,4 Hz, 1 H), 3,62 (d ancho, $J=13$ Hz, 1 H), 4,51 (septuplete, $J=6,0$ Hz, 1 H), 4,68 (dd ancho, $J=8$, 8 Hz, 1 H), 6,74-6,77 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,38 (m, 1 H).



2,2-Dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(piridin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (3)

- 10 Se añadió bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (40,0 mg, 0,158 mmol) a una mezcla de 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (Compuesto 2, 28,3 mg, 0,0632 mmol) y carbonato de cesio (103 mg, 0,316 mmol) en DMF (1,5 ml), y la suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentró a vacío proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% hasta 5% de MeOH en diclorometano). El producto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco (22 mg, 65%). CLEM m/z 539,0 (M+1). RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,97 (s ancho, 3H), 1,30 (d ancho, $J=6$ Hz, 6H), 1,63 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,45 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 3,27 (d ancho, $J=13$ Hz, 1 H), 3,40 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 3,49-3,56 (m, 2H), 4,36 (d, $J=14,9$ Hz, 1 H), 4,47-4,54 (m, 2H), 6,72-6,75 (m, 3H), 7,13-7,24 (m, 4H), 7,28 (m, 1 H, supuesto, parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,40 (m, 1 H), 7,56 (d ancho, $J=7$ Hz, 1 H), 7,75 (ddd, $J=7,7$, 7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,60 (m, 1H).

Ejemplo 4: 2,2-Dióxido de (5R, 7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (4)

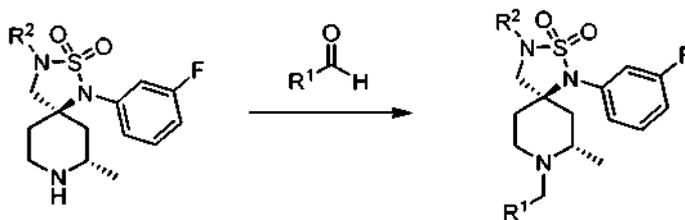


- 25 Se combinaron en un matraz seco con tapa 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (Compuesto 2, 33 mg, 0,074 mmol), dioxano (2 ml), 3-bromo-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol (preparado de acuerdo con P. Caldirola et al., Tetrahedron Letters 1986, 27, 4647-4650; 50,2 mg, 0,222 mmol), yoduro de cobre(I) (42,5 mg, 0,222 mmol) y carbonato potásico (30,7 mg, 0,222 mmol) y se trató con N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (32 ml, 0,30 mmol). La mezcla se calentó durante toda la noche a 105 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El lecho de filtro se lavó con acetato de etilo (20 ml), y los filtrados reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% hasta 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionando el producto del epígrafe como un sólido blanquecino (21,8 mg, 50%). CLEM m/z 593,1 (M+1). RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,09 (m, 3H), 1,32 (d ancho, $J=6$ Hz, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,61 (m, 1 H), 2,83 (m, 1H), 3,34 (d ancho, $J=13$ Hz, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 4,10 (m, 1H), 4,51 (m, 1 H), 5,72 (m, 1 H), 6,75-6,78 (m, 3H), 7,12-7,23 (m, 4H), 7,33-7,45 (m, 6H).

Las estructuras de otros Ejemplos se muestran en las Tablas 1, 2 y 3. Las Tablas 1 a 3 aportan datos físicos e información de preparación para estos Ejemplos adicionales, y la Tabla 4 contiene datos biológicos relevantes para todos los Ejemplos. Los datos se obtuvieron bien en el compuesto como base libre o en una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

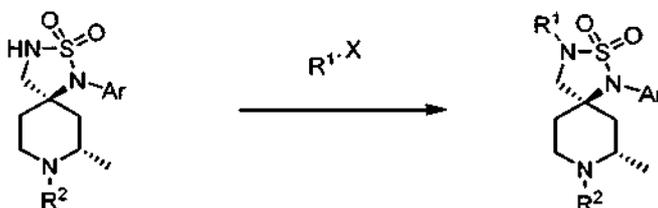
Procedimientos

Procedimiento A: Preparación de análogos de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano sustituidos en 8 por aminación reductora



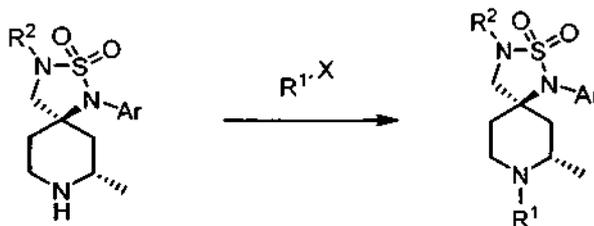
- 5 A una solución de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, opcionalmente sustituido en la posición 3 (1 equivalente) y el aldehído apropiado (1-2 equivalentes) en dicloroetano (por lo general 0,1M en sustrato) se añade ácido acético (2 equivalentes). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 5 h, luego se carga con triacetoxiborohidruro sódico (2 equivalentes) y se agita durante la noche. La reacción se inactiva con solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno; las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. El producto se puede purificar por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice. Si el aldehído requerido no está disponible de forma comercial, o se puede obtener fácilmente a partir de un compuesto similar disponible de forma comercial, se indica la información de su preparación en un pie de página en la Tabla 1.

Procedimiento B: Preparación de análogos de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-aril-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano sustituidos en 3 por alquilación



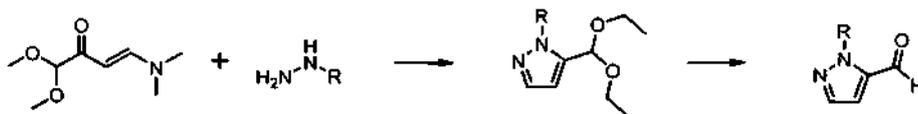
- 15 Para los Procedimientos B y C, si el agente alquilante requerido o un compuesto relacionado (derivado alcohol, aldehído, ácido carboxílico) no está disponible de forma comercial, se da información sobre su preparación como nota al pie en las Tablas 1 - 3. Una solución de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-aril-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano sustituido en 8 (1 equivalente) en DMF (por lo general 0,1M en sustrato) se añade a una suspensión de NaH (2 equivalentes) en una pequeña cantidad de DMF a 0 °C durante 2 horas y luego se trata con una solución del agente alquilante (1-1,4 equivalentes) en una pequeña cantidad de DMF. La reacción se deja calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. De forma alternativa, el sustrato (1 equivalente) y el agente alquilante (1-3 equivalentes) se pueden combinar en DMF (0,1M en sustrato) y tratarse con carbonato de cesio (1,5-5 equivalentes) a temperatura ambiente. La reacción se agita durante la noche, luego se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan, se concentran y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando el producto del epígrafe.
- 20
- 25

Procedimiento C: Preparación de análogos de 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-aril-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano sustituidos en 8 por alquilación



- 30 Se combinan en DMF (por lo general 0,1M en sustrato) 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-aril-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, preferentemente sustituido en la posición 3 (1 equivalente) y el agente alquilante (1-2 equivalentes) y se trata con carbonato de cesio (1,5-3 equivalentes) a temperatura ambiente. La reacción se agita durante la noche, luego se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan, se concentran y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando el producto del epígrafe.

- 35 **Procedimiento D: Preparación de 1*H*-pirazol-5-carbaldehídos sustituidos en 1**



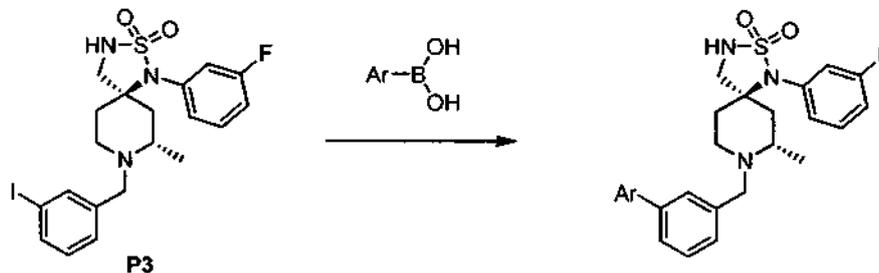
Etapa 1. Preparación de 5-(di-etoximetil)-1H-pirazol sustituido en 1

Se combinan en etanol (12 ml) (3E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (2,5 mmol) y la hidrazina sustituida apropiada (2,5 mmol) y se calienta hasta 85 °C hasta que la reacción ha transcurrido hasta su finalización. La eliminación del disolvente a vacío proporciona el producto bruto, que se puede usar sin purificación o someterse a cromatografía sobre gel de sílice.

Etapa 2. Preparación de 1H-pirazol-5-carbaldehído sustituido en 1

Se disuelve el 5-(di-etoximetil)-1H-pirazol sustituido en 1 de la etapa anterior en HCl acuoso (0,4 -1,5N, 10 ml). Se puede añadir etanol para potenciar la solubilidad. La mezcla de reacción se hace reaccionar a temperatura ambiente o se calienta hasta 60 °C hasta que se completa la reacción. La neutralización con bicarbonato sódico va seguida de extracción con diclorometano. La eliminación del disolvente proporciona un residuo que se puede purificar por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando pirazol aldehído deseado.

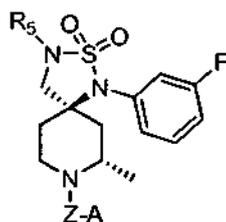
Procedimiento E: Preparación de análogos de 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano sustituidos con 8-(3-arilbencilo) mediante la reacción de Suzuki



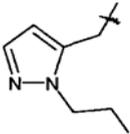
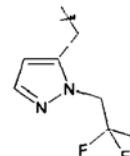
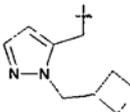
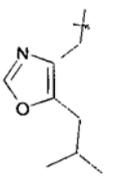
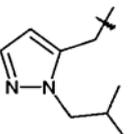
Se combinan en etanol (0,1M en sustrato) 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-yodobencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano (**P3**) (1 equivalente), el ácido borónico apropiado (2-3 equivalentes), carbonato sódico (5 equivalentes) y agua (100 equivalentes) y se desgasifica con nitrógeno. Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 equivalente), y la mezcla de reacción se calienta a 40 °C durante la noche. La reacción se vierte en bicarbonato sódico acuoso diluido y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a vacío. La purificación del producto del epígrafe se lleva a cabo por cromatografía sobre gel de sílice.

25

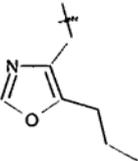
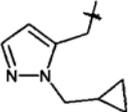
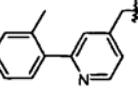
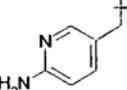
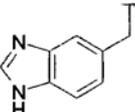
TABLA 1



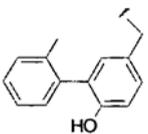
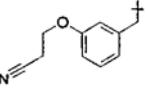
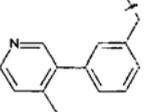
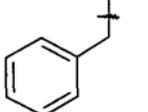
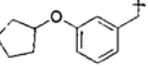
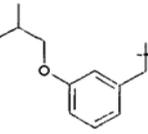
(continuación)

Ej. n°	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
5	Me		A ¹ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(1-propil-1H-pirazol-5-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,69 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,59-1,72 (m, 3H), 1,84-1,89 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,23 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 2H), 5,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 2H); 11,27, 23,94, 33,25, 33,51, 34,29, 42,05, 43,86, 48,77, 51,10, 51,62, 60,41, 61,45, 106,72, 116,80, 117,06, 120,68, 120,94, 129,22, 130,25, 130,51, 138,01; IQPA 436,0 (M + 1).
6	Me		A, D; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,85-1,93 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,45-2,52 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,23 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,3 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,06-4,13 (q, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 6,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H); IQPA 476,3 (M + 1).
7	Me		A, D; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,60-1,72 (m, 4H), 1,79-1,92 (m, 3H), 2,3-2,37 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,25 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 9,2 Hz), 3,56 (d, J = 13,9 Hz), 3,97 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,09-7,19 (m, 3H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H); 33,24, 33,50, 34,01, 36,08, 42,03, 43,85, 45,66, 48,50, 48,76, 51,61, 51,87, 54,20, 60,15, 60,40, 61,44, 61,96, 99,99, 106,72, 116,81, 117,07, 120,69, 120,95, 129,23, 129,49, 130,26, 130,52, 138,02, 138,28; IQPA 462,4 (M + 1).
8	Me		A ² , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(5-isobutil-1,3-oxazol-4-il)metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,83 (dd, J = 4,7, 6,6 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,65 (d, J = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 1,85-1,95 (m, 3H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,11 (d, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,76 (s, 1H); 22,37, 22,63, 28,06, 33,24, 33,50, 33,76, 42,55, 51,35, 60,92, 116,81, 117,07, 120,69, 120,95, 129,23, 129,49, 130,26, 149,15, 149,41;
9	Me		A ¹ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,74 (dd, J = 6,6, 3,7 Hz, 6H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 (dd, J = 5,1 Hz, 13,5 Hz, 1H), 1,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,25 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,40-3,49 (m, 3H), 3,78 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 5,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,09-7,19 (m, 3H), 7,34-7,42 (m, 2H); 20,30, 29,62, 48,76, 51,87, 61,44, 106,72, 174,50; IQPA 450,43 (M + 1).

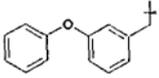
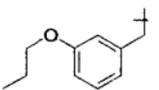
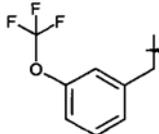
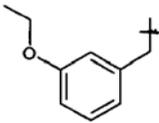
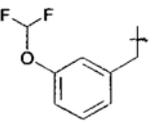
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
10	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(5-propil-1,3-oxazol-4-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 151-1,58 (q, 1H), 1,62 (dd, J = 6,5, 14,3 Hz, 1H), 1,87- 1,95 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 4,3, 13,7 Hz, 1H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,04-7,16 (m, 3H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,64 (s, 1H); 13,83, 21,34, 21,60, 21,85, 26,77, 33,24, 33,50, 34,27, 34,23, 42,55, 42,81, 44,88, 48,24, 51,09, 51,35, 60,92, 61,70, 116,55, 116,81, 117,07, 120,69, 120,95, 129,23, 129,49, 130,26, 149,15, 149,41, 150,18, 161,57; IQPA 437,3 (M + 1).
11	Me		A ¹ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28-1,34 (m, 2H), 1,63 (dd, J = 12,7, 5,1 Hz, 1H), 1,86- 1,91 (m, 2H), 1,96 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,92-2,98 (q, 1H), 3,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,85 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 3H), 7,35- 7,41 (m, 2H); 3,75, 14,36, 14,62, 21,35, 43,85, 48,77, 51,61, 53,68, 60,67, 106,97, 171,65; IQPA 448,4 (M + 1).
12	Me		A ³ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[[2-(2-metilfenil)piridin-4-il]metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 4,5, 13,5 Hz, 1H), 1,92- 1,98 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,01-7,21 (m, 4H), 7,22- 7,31 (m, 4H), 7,32- 7,41 (m, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 14,35, 15,64, 33,24, 33,50, 34,53, 42,29, 44,88, 51,87, 52,13, 57,30, 60,66, 61,70, 117,32, 120,95, 121,72, 124,05, 126,12, 128,45, 129,74, 131,04, 140,61, 148,37, 149,31; IQPA 495,4 (M + 1).
13	H		A ⁴ ; P1	5-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]piridin-2-amina	1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,78-1,93 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,4-2,51 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 1H), 3,25 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,41-3,5 (m, 2H), 3,54-3,67 (m, 1H), 6,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,8 (s ancho, 1H); IQPA 406,0 (M + 1).
14	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	(400 MHz, METANOL-d ₄) d ppm 1,10- 1,19 (m, 4H) 1,54-1,67 (m, 1H) 2,00- 2,13 (m, 2H) 2,17-2,30 (m, 1H) 2,45- 2,53 (m, 1H) 2,56- 2,66 (m, 1H) 3,32- 3,36 (m, 1H) 3,40-3,48 (m, 1H) 3,55- 3,68 (m, 1H) 3,73-3,83 (m, 1H) 6,92- 7,22 (m, 6H) 7,34-7,56 (m, 2H) 8,14 (s, 1H); 430,2 (M + 1)

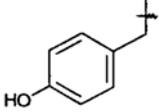
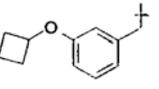
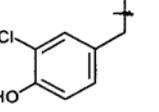
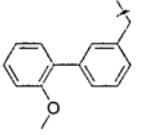
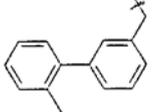
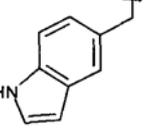
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
15	Me		A ⁵ ; P1	5-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-2'-metilbifenil-2-ol	1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,49-1,69 (m, 2H) 1,84-2,07 (m, 2H) 2,12 (s, 3H) 2,25- 2,38 (m, 1H) 2,47-2,62 (m, 1H) 2,70- 2,85 (m, 4H) 3,16-3,33 (m, 2H) 3,43 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 3,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H) 4,72 (s ancho, 1H) 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 6,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 7,04-7,43 (m, 10H); 510,3 (M + 1).
16	Me		A ⁶ , P1	3-(3-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]fenoxi]propanonitrilo	1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,63 (dd, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H) 1,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 2,00- 2,10 (m, 2H) 2,20-2,28 (m, 1H) 2,54- 2,64 (m, 2H) 2,75 (s, 3H) 2,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 3,22-3,30 (m, 1H) 3,39 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H) 3,59 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 4,12 (t, J = 6,1 Hz, 2H) 6,75-6,84 (m, 3H) 7,08-7,22 (m, 4H) 7,35-7,43 (m, 1H); 17,72, 31,95, 34,02, 34,28, 42,04, 51,10, 57,05, 60,67, 61,70, 62,74, 63,00, 113,18, 113,44, 115,25, 115,51, 116,29, 116,55, 120,17, 122,24, 122,50, 129,22, 129,74, 158,20; 473,3 (M + 1).
17	H		A ⁷ , P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-(4-metilpiridin-3-yl)encil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,64 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,27, 5,81 Hz, 1H) 1,79-1,88 (m, 1H) 1,95 (dd, J = 8,50, 3,94 Hz, 1H) 1,99 (d, J = 4,56 Hz, 1H) 2,02 (d, J = 4,15 Hz, 1H) 2,23 (s, 3H) 2,25- 2,32 (m, 1H) 2,49- 2,59 (m, 1H) 2,68-2,75 (m, 1H) 3,32 (d, J = 13,69 Hz, 1H) 3,51 (dd, 2H) 3,69 (d, J = 13,69 Hz, 1H) 7,08-7,27 (m, 7H) 7,31-7,41 (m, 2H) 8,38 (s, 1H) 8,42 (d, J = 4,98 Hz, 1H); EM m/z 481,2 (M + 1).
18	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-bencil-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,60 (dd, J = 5,8, 13,7 Hz, 1H), 1,77- 1,86 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,22- 2,30 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,65- 2,75 (m, 1H), 3,30 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,96 (s ancho, 1H), 7,08-7,28 (m, 8H), 7,33-7,40 (q, 1H); 16,09, 34,05, 41,97, 44,61, 51,21, 51,48, 53,59, 53,86, 58,08, 116,71, 116,98, 120,41, 127,28, 128,33, 128,86, 129,13, 130,45; 390,1 (M + 1).
19	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[3-(ciclopentiloxi)encil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,54-1,66 (m, 3H) 1,71-1,91 (m, 7H) 1,92-2,06 (m, 2H) 2,21- 2,32 (m, 1H) 2,46-2,57 (m, 1H) 2,66-2,77 (m, 1H) 3,28 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,44-3,57 (m, 2H) 3,59 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,65-4,73 (m, 1H) 4,80 (s ancho, 1H) 6,73 (d, J = 5,81 Hz, 3H) 7,07- 7,19 (m, 4H) 7,32-7,42 (m, 1H); 474,2 (M + 1).
20	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isobutoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6H) 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,3, 6,2 Hz, 1H) 1,77- 1,86 (m, 1H) 1,93-2,11 (m, 3H) 2,22- 2,31 (m, 1H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,66- 2,75 (m, 1H) 3,26 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,45- 3,58 (m, 2H) 3,61 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,66 (d, J = 6,6 Hz, 2H) 4,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 6,74 (s, 2H) 6,76 (s, 1H) 7,08- 7,15 (m, 2H) 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,33-

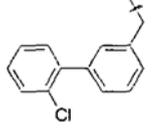
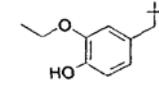
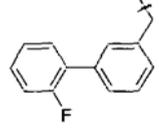
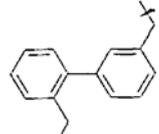
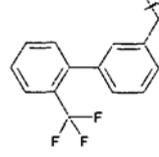
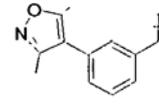
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
					7,41 (m, 1H); 462,6 (M + 1).
21	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-(3-fenoxibencil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,55-1,65 (m, 1H) 1,77-1,88 (m, 1H) 1,93 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H) 1,97 (d, J = 4,6 Hz, 1H) 2,00 (d, J = 4,6 Hz, 1H) 2,22-2,33 (m, 1H) 2,46- 2,56 (m, 1H) 2,67-2,77 (m, 1H) 3,29 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,44-3,58 (m, 2H) 3,61 (d, J = 13,69 Hz, 1H) 4,76 (t, J = 7,9 Hz, 1H) 6,85 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H) 6,90 (s, 1H) 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,05-7,14 (m, 2H) 7,16 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 2H) 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H) 7,28-7,34 (m, 2H) 7,35-7,43 (m, 1H); 482,5 (M + 1) 480,5 (M - 1).
22	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-(3-propoxibencil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 5,4 Hz, 3H) 1,04 (d, J = 5,0 Hz, 3H) 1,60 (dd, J = 13,7, 5,8 Hz, 1H) 1,73- 1,86 (m, 3H) 1,95 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H) 2,01 (dd, J = 13,3, 4,6 Hz, 1H) 2,22-2,30 (m, 1H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,66-2,74 (m, 1H) 3,27 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,43- 3,57 (m, 2H) 3,60 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 4,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 6,73-6,77 (m, 3H) 7,08-7,13 (m, 1H) 7,13-7,18 (m, 3H) 7,33-7,40 (m, 1H); 448,5 (M + 1) 446,5 (M - 1).
23	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-(3-trifluorometoxi) bencil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,57-1,61 (m, 1H) 1,62 (dd, J = 5,8, 1,3 Hz, 1H) 1,78- 1,86 (m, 1H) 1,95 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H) 1,98-2,05 (m, 1H) 2,19-2,26 (m, 1H) 2,46-2,54 (m, 1H) 2,64-2,73 (m, 1H) 3,30 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 3,44-3,57 (m, 2H) 3,64 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 4,82 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 7,03-7,19 (m, 5 H) 7,26-7,30 (m, 1H) 7,33-7,41 (m, 1H); 474,5 (M + 1) 472,4 (M - 1).
24	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(3-etoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,56-1,64 (m, 2H) 1,77-1,87 (m, 1H) 1,95 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H) 2,01 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H) 2,22-2,31 (m, 1H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,65-2,75 (m, 1H) 3,27 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,44-3,57 (m, 2H) 3,61 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H) 4,75 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 6,72- 6,78 (m, 3H) 7,11 (dd, J = 9,8, 1,9 Hz, 1H) 7,13-7,19 (m, 2H) 7,33-7,42 (m, 1H); 434,5 (M + 1).
25	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[3-difluorometoxi]bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,3, 5,8 Hz, 2H) 1,77-1,88 (m, 1H) 1,96 (dd, J = 8,1, 3,9 Hz, 1H) 1,99-2,06 (m, 1H) 2,18-2,29 (m, 1H) 2,46-2,56 (m, 1H) 2,63-2,74 (m, 1H) 3,30 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,45-3,58 (m, 2H) 3,64 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 4,76 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 6,48 (t, J = 7,4 Hz, 1H) 6,93-7,00 (m, 2H) 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 7,11 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H) 7,14-7,20 (m, 1H) 7,21-7,29 (m, 1H) 7,33-7,43 (m, 1H); 456,5 (M + 1) 454,4. (M - 1).

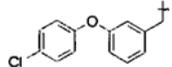
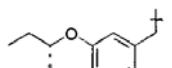
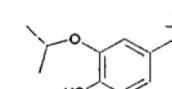
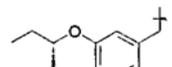
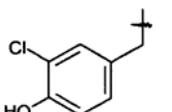
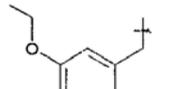
(continuación)

Ej. n°	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
26	H		A; P2	4-((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil}fenol	406,1 (M + 1) 404,1 (M - 1)
27	H		A ⁸ , P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[3-(ciclobutiloxi) bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,56-1,65 (m, 2H) 1,77-1,88 (m, 2H) 1,92-2,00 (m, 2H) 2,06-2,16 (m, 2H) 2,24-2,31 (m, 1H) 2,33-2,43 (m, 2H) 2,47-2,55 (m, 1H) 2,68-2,76 (m, 1H) 3,28 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,45-3,50 (m, 1H) 3,51-3,56 (m, 1H) 3,59 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 4,53-4,62 (m, 1H) 4,71 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 6,65 (dd, J = 8,3, 2,49 Hz, 1H) 6,68 (s, 1H) 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,07-7,18 (m, 4H) 7,33-7,41 (m, 1H); 460,1 (M + 1).
28	H		A, P2	2-cloro-4-((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil}fenol	1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,66 (dd, = 7,05, 13,7 Hz, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 2,05-2,07 (m, 2H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,30 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,57 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 1H); 440,0 (M + 1)
29	H		E; P3	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(2'-metoxibifenil-3-i)metil]-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,59 (dd, J = 13,3, 6,3 Hz, 2H) 1,77-1,87 (m, 1H) 1,92-2,05 (m, 1H) 2,27-2,38 (m, 1H) 2,51-2,60 (m, 1H) 2,67-2,77 (m, 1H) 3,37 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,47-3,57 (m, 2H) 3,67 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,75 (s, 3H) 4,66 (s ancho, 1H) 6,93-6,97 (m, 1H) 7,00 (dt, J = 7,5, 1,07 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 2H) 7,10-7,15 (m, 2H) 7,25 (dd, J = 7,4, 1,56 Hz, 2H) 7,27-7,33 (m, 2H) 7,33-7,40 (m, 2H); 496,1 (M + 1).
30	H		E; P3	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[(2'-metilbifenil-3-i)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,5, 5,6 Hz, 2H) 1,86 (s ancho, 1H) 1,94-2,06 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,27-2,34 (m, 1H) 2,52-2,61 (m, 1H) 2,69-2,78 (m, 1H) 3,34 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,45-3,60 (m, 2H) 3,70 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,68 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 7,08-7,15 (m, 2H) 7,18 (t, J = 7,3 Hz, 5 H) 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 2H) 7,28-7,34 (m, 1H) 7,33-7,42 (m, 1H); 480,1 (M + 1).
31	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(1H-indol-5-ilmetil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,24-1,31 (m, 3H) 1,87-1,96 (m, 1H) 2,07-2,16 (m, 2H) 2,24 (s, 1H) 2,32-2,42 (m, 1H) 2,63-2,72 (m, 1H) 2,76-2,88 (m, 1H) 3,41-3,48 (m, 2H) 3,74-3,83 (m, 1H) 3,87-3,96 (m, 1H) 5,17 (s ancho, 1H) 6,50 (s ancho, 1H) 6,85 (t, J = 7,7 Hz, 1H) 6,89-7,01 (m, 3H) 7,13-7,24 (m, 1H) 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,36 (s, 1H) 8,33 (s ancho, 1H); 429,1 (M + 1).

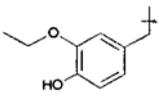
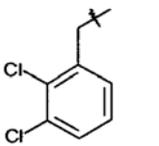
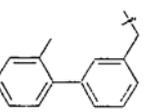
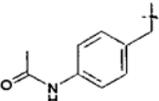
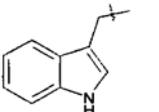
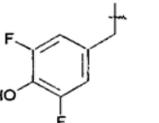
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
32	H		E; P3	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(2'-clorobifenil-3-i)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 1,79-1,90 (m, 1H) 1,96-2,07 (m, 1H) 2,26-2,37 (m, 1H) 2,54-2,62 (m, 1H) 2,69-2,78 (m, 2H) 3,36 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,45-3,61 (m, 2H) 3,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,62 (t, J = 8,3 Hz, 1H) 7,09-7,15 (m, 2H) 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H) 7,27-7,33 (m, 5 H) 7,33-7,42 (m, 2H) 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 500,2 (M + 1).
33	H		A; P2	2-etoxi-4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]fenol	1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,77 (dd, J = 14,1, 7,5 Hz, 1H) 1,92-2,02 (m, 1H) 2,10 (d, J = 4,15 Hz, 1H) 2,29 (dt, J = 12,4, 8,9, 3,5 Hz, 1H) 2,59-2,73 (m, 2H) 3,38-3,57 (m, 3H) 3,67 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H) 5,52 (s ancho, 1H) 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,01-7,16 (m, 3H) 7,27-7,35 (m, 1H); 449,9 (M + 1).
34	H		E; P3	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(2'-fluorobifenil-3-i)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	484,3 (M + 1)
35	H		E; P3	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(2'-etilbifenil-3-i)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 1,55 (d, J = 5,0 Hz, 3H) 2,35-2,46 (m, 3H) 2,46-2,60 (m, 4H) 2,80 (s ancho, 1H) 3,27 (d, J = 9,5 Hz, 1H) 3,51 (s ancho, 2H) 4,11 (d, J = 14,5 Hz, 1H) 4,34 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 7,06 (t, J = 7,9 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H) 7,17 (s ancho, 2H) 7,20-7,24 (m, 1H) 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H) 7,33-7,39 (m, 2H) 7,44-7,51 (m, 2H); 494,2 (M + 1).
36	H		E, P3	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[(2'-(trifluorometil) bifenil-3-il]metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,63 (d, J = 5,8 Hz, 1H) 1,79-1,89 (m, 1H) 1,94-2,07 (m, 2H) 2,24-2,33 (m, 1H) 2,50-2,60 (m, 1H) 2,67-2,77 (m, 1H) 3,32 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,44-3,60 (m, 2H) 3,71 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,70 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 7,10-7,15 (m, 2H) 7,15-7,24 (m, 4H) 7,28-7,34 (m, 2H) 7,38 (q, J = 7,1 Hz, 1H) 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H) 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 534,2 (M + 1).
37	H		E; P3	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,55 (d, J = 3,7 Hz, 3H) 2,27 (s, 3H) 2,41 (s, 3H) 2,43-2,56 (m, 4H) 2,74 (s, 1H) 2,84 (s ancho, 1H) 3,27 (s ancho, 1H) 3,52 (s ancho, 2H) 3,98 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 4,46 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 5,09 (s ancho, 1H) 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,07-7,14 (m, 1H) 7,14-7,23 (m, 2H) 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 7,52 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 485,2 (M + 1).

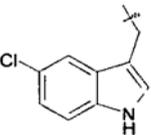
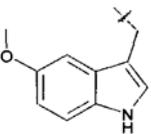
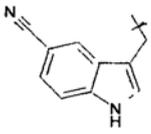
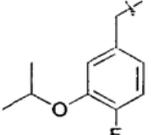
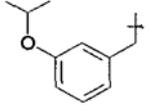
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
38	H		A, P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[3-(4-clorofenoxi) bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,62 (dd, J = 13,7, 5,8 Hz, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 1H), 3,29 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,43-3,58 (m, 2H), 3,62 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 6,84 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,86-6,93 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 1H); 551,6 (M + 1); 516,2 (M + 1), 514,2 (M - 1).
39	H		A ⁹ , P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-(3-((1R)-1-metilpropil)oxi) bencil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,27 (d, J = 5,8 Hz, 3H) 1,55-1,64 (m, 1H) 1,65-1,78 (m, 2H) 1,85-1,94 (m, 1H) 1,96-2,10 (m, 2H) 2,25-2,37 (m, 1H) 2,53-2,65 (m, 1H) 2,70-2,80 (m, 1H) 3,35 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,45- 3,60 (m, 2H) 3,66 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 4,19- 4,32 (m, 1H) 4,99 (s ancho, 1H) 6,71- 6,81 (m, 3H) 7,05-7,22 (m, 4H) 7,29- 7,43 (m, 1H)/462,2 (M + 1).
40	Me		A ¹⁰ , P1	4-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2- isopropoxifenol	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,32 (d, J = 5,8 Hz, 6H) 1,65 (dd, J = 13,5, 5,2 Hz, 1H) 1,93 (t, J = 4,2 Hz, 2H) 2,03 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H) 2,29-2,37 (m, 1H) 2,48-2,58 (m, 1H) 2,77-2,81 (m, 1H) 2,83 (s, 3H) 3,28 (d, J = 22,8 Hz, 1H) 3,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H) 3,29 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,28 (s, 1H) 3,45 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 3,51 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,46-4,55 (m, 1H) 5,64 (s ancho, 1H) 6,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 6,73 (s, 1H) 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 7,10-7,17 (m, 2H) (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,34-7,42 (m, 1H); 478,2 (M + 1), 476,3 (M - 1).
41	Me		A ⁹ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-(3-((1R)-1-metilpropil)oxi) bencil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H) 1,05 (d, J = 7,1 Hz, 3H) 1,26 (d, J = 6,2 Hz, 3H) 1,53-1,79 (m, 4H) 1,91-1,97 (m, 2H) 2,05 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H) 2,30-2,40 (m, 1H) 2,54 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H) 2,83 (s, 3H) 3,28 (t, J = 8,5 Hz, 1H) 3,34 (s, 1H) 3,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 3,57 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,20-4,29 (m, 1H) 6,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H) 6,76 (s, 2H) 7,10-7,23 (m, 4H) 7,35- 7,44 (m, 1H); 476,3 (M + 1).
42	Me		A; P1	2-cloro-4-(((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)fenol	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,24-1,32 (m, 2H) 1,64 (dd, J = 13,7, 5,4 Hz, 1H) 1,89- 1,97 (m, 1H) 2,05 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H) 2,22-2,33 (m, 1H) 2,44-2,56 (m, 1H) 2,71-2,79 (m, 1H) 2,82 (s, 3H) 3,22- 3,31 (m, 2H) 3,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H) 3,47-3,54 (m, 1H) 5,51 (s ancho, 1H) 6,87- 6,93 (m, 1H) 6,96-7,02 (m, 1H) 7,10- 7,21 (m, 4H) 7,34-7,43 (m, 1H); 454,2 (M + 1).
43	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(3-etoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,65 (dd, J = 13,3, 5,4 Hz, 1H) 1,91- 1,97 (m, 2H) 2,05 (dd, J = 13,1, 5,18 Hz, 1H) 2,28- 2,37 (m, 1H) 2,49-2,59 (m, 1H) 2,76-2,81 (m, 1H) 2,83 (s, 3H) 3,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 3,32

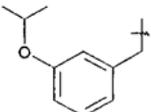
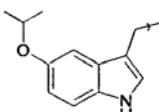
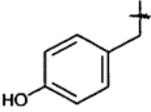
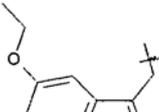
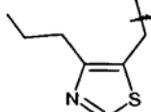
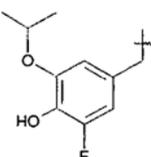
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
					(d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,45 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 3,57 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H) 6,73- 6,79 (m, 3H) 7,10-7,23 (m, 4H) 7,35- 7,43 (m, 1H); 448,3 (M + 1).
44	Me		A; P1	2-etoxi-4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil)fenol	1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,6, 5,4 Hz, 1H) 1,87- 1,93 (m, 2H) 2,00 (dd, J = 13,7, 4,9 Hz, 1H) 2,23- 2,32 (m, 1H) 2,44-2,53 (m, 1H) 2,72-2,78 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,26 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,44-3,50 (m, 1H) 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 1H) 5,58 (s ancho, 1H) 6,62 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,07-7,18 (m, 3H) 7,31-7,39 (m, 1H); 464,3 (M + 1).
45	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(2,3-diclorobencil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,62-1,69 (m, 1H) 1,88-1,94 (m, 2H) 1,98-2,06 (m, 1H) 2,31-2,40 (m, 1H) 2,53-2,61 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 2,87- 2,94 (m, 1H) 3,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,41- 3,49 (m, 2H) 3,65 (d, J = 15,0 Hz, 1H) 7,07- 7,26 (m, 5H) 7,30 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H) 7,36- 7,44 (m, 1H); 472,1 (M + 1).
46	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(2'-metilbifenil-3-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,01-1,06 (m, 3H) 1,23-1,25 (m, 1H) 1,63 (dd, J = 13,9, 5,3 Hz, 1H) 1,89-1,94 (m, 2H) 1,98- 2,05 (m, 1H) 2,20 (s, 3H) 2,30-2,38 (m, 1H) 2,51-2,60 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 2,82-2,86 (m, 1H) 3,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,36 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 7,08-7,40 (m, 12H); 494,3 (M + 1).
47	Me		A; P1	N-(4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil)fenil)-acetamida	1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,4, 5,4 Hz, 1H) 1,87-1,92 (m, 1H) 2,00 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H) 2,11 (s, 3H) 2,22- 2,30 (m, 1H) 2,44-2,53 (m, 1H) 2,70- 2,77 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,29 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,45 (q, J = 7,0 Hz, 1H) 3,52 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 7,05- 7,17 (m, 5H) 7,26 (s, 1H) 7,31-7,39 (m, 3H); 461,3 (M + 1)
48	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(1H-indol-3-ilmetil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,41 (s ancho, 1H) 1,61 (dd, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H) 1,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H) 1,92-2,00 (m, 1H) 2,04- 2,12 (m, 1H) 2,26-2,37 (m, 1H) 2,54- 2,64 (m, 1H) 2,68- 2,75 (m, 1H) 2,77 (s, 3H) 3,18-3,24 (m, 1H) 3,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,57 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 3,81 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 6,94-7,08 (m, 5 H) 7,11- 7,21 (m, 2H) 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 443,3 (M + 1) 441,2 (M - 1).
49	Me		A; P1	2,6-difluoro-4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil)fenol	1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,65 (dd, J = 13,7, 5,8 Hz, 1H) 1,90-1,97 (m, 1H) 2,00- 2,08 (m, 1H) 2,27 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H) 2,45-2,56 (m, 1H) 2,75 (dd, J = 11,4, 5,2 Hz, 1H) 2,82 (s, 3H) 3,22-3,28 (m, 2H) 3,39-3,52 (m, 3H) 6,75

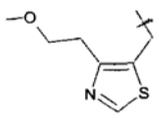
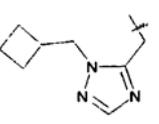
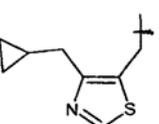
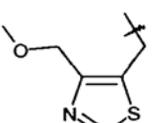
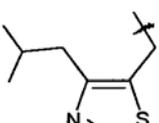
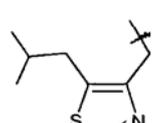
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
					(d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,09-7,21 (m, 3H) 7,35-7,43 (m, 1H); 456,3 (M + 1).
50	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(5-cloro-1H-indol-3-yl)metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H) 1,65 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H) 1,88-1,93 (m, 1H) 1,95- 1,99 (m, 1H) 2,10 (dd, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H) 2,23-2,33 (m, 1H) 2,53-2,61 (m, 1H) 2,71-2,78 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,45-3,48 (m, 1H) 3,52 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 3,78 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 6,98-7,14 (m, 5 H) 7,21-7,30 (m, 2H) 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 475,3 (M - 1).
51	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(5-metoxi-1H-indol-3-yl)metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 1,92-1,98 (m, 2H) 2,06 (dd, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H) 2,36-2,44 (m, 1H) 2,59- 2,65 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 2,81 (s, 3H) 2,83-2,87 (m, 1H) 3,16-3,29 (m, 2H) 3,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,59 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,80 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 6,82 (dd, J = 8,8, 2,54 Hz, 1H) 6,98 (dd, J = 12,7, 2,4 Hz, 2H) 7,03-7,13 (m, 2H) 7,18-7,27 (m, 3H); 473,2 (M + 1).
52	Me		A; P1	3-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-1H-indol-5-carbonitrilo	1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,66 (dd, J = 14,0, 6,4 Hz, 1H) 1,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H) 1,94- 1,99 (m, 1H) 2,08-2,14 (m, 1H) 2,18- 2,27 (m, 1H) 2,51-2,60 (m, 1H) 2,67- 2,73 (m, 1H) 2,81 (s, 3H) 3,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,50 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,84 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 7,04-7,16 (m, 4H) 7,26-7,40 (m, 3H) 7,93 (s, 1H) 8,32 (s ancho, 1H); 468,5 (M + 1) 466,4 (M - 1).
53	Me		A ¹¹ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(4-fluoro-3-isopropoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,27-1,31 (m, 6H) 1,63 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H) 1,88- 1,94 (m, 2H) 2,01 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H) 2,24-2,33 (m, 1H) 2,47-2,55 (m, 1H) 2,74-2,79 (m, 1H) 2,81 (s, 3H) 3,22- 3,31 (m, 2H) 3,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,51 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 4,39-4,48 (m, 1H) 6,65-6,71 (m, 1H) 6,82 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H) 6,92 (dd, J = 11,1, 8,2 Hz, 1H) 7,09-7,20 (m, 3H) 7,34-7,41 (m, 1H); 22,2, 22,3, 33,4, 34,4, 42,2, 44,2, 51,5, 57,6, 60,6, 61,8, 72,5, 116,0, 116,2, 116,8, 117,0, 118,1, 120,7, 120,9, 121,4, 121,5, 129,3, 129,4, 130,3, 130,4; 480,2 (M + 1).
54	iPr		B; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3-isopropil-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H) 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 6H) 1,55 (s, 1H) 1,62 (dd, J = 12,5, 6,1 Hz, 1H) 1,82-1,89 (m, 1H) 1,94 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H) 2,05 (dd, J = 14,1, 4,3 Hz, 1H) 2,22-2,32 (m, 1H) 2,45-2,56 (m, 1H) 2,70-2,76 (m, 1H) 3,23-3,30 (m, 2H) 3,34-3,41 (m, 1H) 3,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,75-3,84 (m, 1H) 4,44-4,52 (m, 1H) 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,73 (s, 2H) 7,09-7,19 (m, 4H) 7,30-7,39 (m, 1H); 490,3 (M + 1).

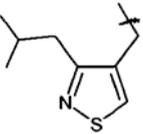
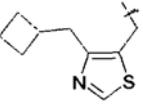
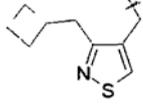
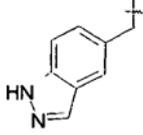
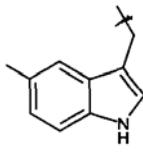
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo); picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
55	Et		B; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-3-etil-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H) 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H) 1,62 (ddd, J = 13,6, 5,5, 1,4 Hz, 1H) 1,85-1,97 (m, 2H) 2,03 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H) 2,23- 2,34 (m, 1H) 2,48-2,57 (m, 1H) 2,73- 2,80 (m, 1H) 3,09 (dd, J = 12,9, 7,2 Hz, 1H) 3,18-3,31 (m, 3H) 3,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,56 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 4,43- 4,53 (m, 1H) 6,68-6,76 (m, 3H) 7,06-7,21 (m, 4H) 7,30-7,41 (m, 1H); 476,3 (M + 1).
56	Me		A ¹² ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,26 (t, J = 6,0 Hz, 6H) 1,58 (dd, J = 14,0, 8,3 Hz, 1H) 1,63- 1,70 (m, 1H) 1,95 (d, J = 4,5 Hz, 2H) 2,04- 2,09 (m, 1H) 2,34-2,42 (m, 1H) 2,59 (dd, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H) 2,79 (s, 3H) 2,81- 2,86 (m, 1H) 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,58 (d, J = 13,1 Hz, 1H) 3,78 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 4,33- 4,40 (m, 1H) 6,81 (dd, J = 8,8, 2,34 Hz, 1H) 6,98 (dd, J = 15,0, 2,0 Hz, 2H) 7,02-7,11 (m, 2H) 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,23 (d, J = 0,8 Hz, 1H) 7,91 (s ancho, 1H); 501,2 (M + 1).
57	Me		A; P1	4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]fenol	1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,66 (dd, J = 14,3, 5,7 Hz, 1H) 1,92-1,99 (m, 2H) 2,02- 2,10 (m, 1H) 2,29-2,36 (m, 1H) 2,48- 2,58 (m, 1H) 2,74- 2,81 (m, 1H) 2,83 (s, 3H) 3,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H) 3,33 (d, J = 13,2 Hz, 1H) 3,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H) 3,55 (d (J = 13,4 Hz, 1H) 5,10 (s ancho, 1H) 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,10-7,15 (m, 1H) 7,15-7,21 (m, 2H) 7,34-7,43 (m, 1H); 420,1 (M + 1).
58	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(5-etoxi-1H-indol-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3H) 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 1,67-1,74 (m, 1H) 1,95-2,00 (m, 2H) 2,17- 2,23 (m, 1H) 2,38-2,47 (m, 1H) 2,60-2,67 (m, 1H) 2,83 (s, 3H) 2,84 (s, 1H) 3,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H) 3,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H) 3,62 (d, J = 12,9 Hz, 1H) 3,82 (d, J = 13,4 Hz, 1H) 3,93 (qd, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H) 6,85 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H) 7,00 (d, J = 10,3 Hz, 2H) 7,05-7,15 (m, 3H) 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,26-7,29 (m, 1H); 487,2 (M + 1).
59	Me		A ¹³ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(4-propil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,57-1,65 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 13,8, 4,6 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 12,7, 5,3 Hz, 5,1 Hz, 1H), 2,51- 2,60 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 1H), 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 7,08-7,20 (m, 3H). 7,33-7,41 (m, 1H), 8,58 (s, 1H); 453,3 (M + 1).
60	Me		A ¹⁴ ; P1	2-fluoro-4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-6- isopropoxifenol	1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,29 (d, J = 6,1 Hz, 6H) 1,62 (dd, J = 13,5, 5,3 Hz, 1H) 1,87- 1,93 (m, 2H) 1,97-2,01 (m, 1H) 2,27 (dt, J = 12,8, 5,2, 4,9 Hz, 1H) 2,44-2,54 (m, 1H) 2,72-2,78 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,20- 3,27 (m, 2H) 3,38-3,47 (m, 2H) 4,42- 4,53 (m, 1H) 5,39 (s ancho, 1H) 6,49 (s, 1H) 6,53 (dd, J = 10,9, 1,6

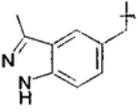
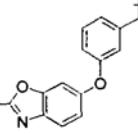
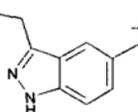
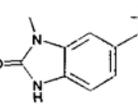
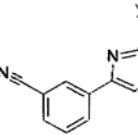
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
					Hz, 1H) 7,07-7,19 (m, 3H) 7,32-7,40 (m, 1H); 496,4 (M + 1).
61	Me		A ¹³ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-([4-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,56-1,66 (m, 2H) 1,88-1,94 (m, 2H) 2,02 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H) 2,29-2,38 (m, 1H) 2,50- 2,60 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,23 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,25 (s, 3H) 3,41 (d, J = 9,18 Hz, 1H) 3,50 (d, J = 14,5 Hz, 1H) 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 3,73 (d, J = 14,5 Hz, 1H) 7,07-7,19 (m, 3H) 7,31-7,41 (m, 1H) 8,58 (s, 1H); 469,3 (M + 1).
62	Me		A, D; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-([1-(ciclobutilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,60-1,76 (m, 5H) 1,81-1,94 (m, 4H) 2,00 (dd, J = 13,1, 4,7 Hz, 1H) 2,35 (td, J = 12,7, 5,1, 4,9 Hz, 1H) 2,57 (td, J = 12,7, 8,4, 4,2 Hz, 1H) 2,64-2,73 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 2,81- 2,85 (m, 1H) 3,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,51 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 3,71 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 4,02 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 2H) 7,07-7,19 (m, 3H) 7,37 (td, J = 8,1, 6,4 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H); 463,3 (M + 1).
63	Me		A ¹³ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-([4-(ciclopropilmetil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,08-0,14 (m, 2H) 0,38-0,45 (m, 2H) 0,95-1,00 (m, 1H) 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (ddd, J = 13,6, 5,4, 1,1 Hz, 1H) 1,87-1,94 (m, 2H) 2,02 (dd, J = 13,3, 4,5 Hz, 1H) 2,28-2,36 (m, 1H) 2,54 (d, J = 6,6 Hz, 2H) 2,55-2,58 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 2,80-2,86 (m, 1H) 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,46 (d, J = 14,3 Hz, 1H) 3,71 (d, J = 14,3 Hz, 1H) 7,08-7,19 (m, 3H) 7,33-7,40 (m, 1H) 8,60 (s, 1H); 465,0 (M + 1).
64	Me		A ¹³ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-([4-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	455,0 (M + 1)
65	Me		A ¹³ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-([4- isobutil-1,3-tiazol-5-il]metil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,83 (d, J = 6,6 Hz, 6H) 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,6, 5,4 Hz, 1H) 1,87- 1,94 (m, 2H) 1,98-2,05 (m, 2H) 2,29- 2,37 (m, 1H) 2,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H) 2,51- 2,59 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 2,81-2,87 (m, 1H) 3,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,44 (d, J = 30,1 Hz, 1H) 3,43 (d, J = 6,3 Hz, 1H) 3,70 (d, J = 14,5 Hz, 1H) 7,08-7,20 (m, 3H) 7,32-7,42 (m, 1H) 8,57 (s, 1H); 467,1 (M + 1).
66	Me		A ¹⁵ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-([5- isobutil-1,3-tiazol-4-il]metil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,83 (dd, J = 6,5, 4,0 Hz, 6H) 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,62 (dd, J = 13,1, 5,7 Hz, 1H) 1,72-1,81 (m, 1H) 1,83- 1,98 (m, 2H) 2,06 (dd, J = 13,5, 4,7 Hz, 1H) 2,25-2,33 (m, 1H) 2,47-2,53 (m, 1H) 2,56 (d, J = 7,2 Hz, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,80-2,85 (m, 1H) 3,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,45 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,66 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 7,06-7,11 (m,

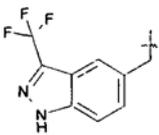
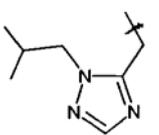
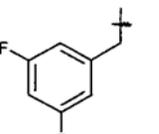
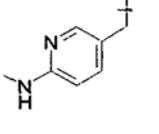
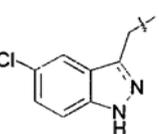
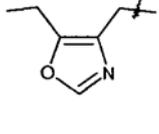
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
					2H) 7,12-7,17 (m, 1H) 7,28-7,37 (m, 1H) 8,51 (s, 1H); 467,1 (M + 1).
67	Me		A ¹⁶ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(3-isobutylisotiazol-4-yl)methyl]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,80 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 6H) 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,63 (dd, J = 13,7, 4,9 Hz, 1H) 1,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H) 1,95-2,07 (m, 2H) 2,29 (dt, J = 12,6, 4,83 Hz, 1H) 2,48-2,50 (m, 1H) 2,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H) 2,80 (s, 3H) 2,81-2,86 (m, 1H) 3,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,29 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 3,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,55 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 9,4, 1,4 Hz, 1H) 7,14- 7,20 (m, 2H) 7,34-7,42 (m, 1H) 8,22 (s, 1H); 467,1 (M + 1).
68	Me		A ¹³ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[4-ciclobutilmetil]-1,3-tiazol-5-yl)methyl]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,54-1,67 (m, 4H) 1,72-1,80 (m, 2H) 1,88-1,96 (m, 3H) 1,99-2,06 (m, 1H) 2,28-2,37 (m, 1H) 2,50-2,65 (m, 2H) 2,65-2,71 (m, 2H) 2,80 (s, 3H) 2,81-2,89 (m, 1H) 3,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,37-3,54 (m, 2H) 3,72 (d, J = 14,5 Hz, 1H) 7,08-7,20 (m, 3H) 7,33-7,41 (m, 1H) 8,56 (s, 1H).
69	Me		A ¹⁶ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[3-(ciclobutilmetil)isotiazol-4-yl)methyl]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,54-1,67 (m, 3H) 1,68-1,78 (m, 2H) 1,86-2,03 (m, 5H) 2,31 (td, J = 12,5, 5,0, 4,8 Hz, 1H) 2,45-2,57 (m, 1H) 2,61-2,70 (m, 1H) 2,71- 2,76 (m, 2H) 2,80 (s, 3H) 2,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H) 3,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,29 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 3,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,54 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 7,09-7,15 (m, 2H) 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,33-7,42 (m, 1H) 8,20 (s, 1H).
70	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(1H-indazol-5-yl)methyl]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,64 (dd, J = 4,9, 12,7 Hz, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,27- 2,34 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,74- 2,78 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 5,08-5,12 (m, 1H), 7,05- 7,12 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H) (7,25-7,39 (m, 4H), 7,50 (s ancho, 1H); 33,51, 34,55, 60,67, 109,56, 128,44; 444,2 (M + 1).
71	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(5-metil-1H-indol-3-yl)methyl]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,64 (dd, J = 13,7, 6,4 Hz, 1H), 1,87-1,92 (m, 1H), 1,95 (s ancho, 1H), 2,08 (dd, J = 4,5, 13,7 Hz, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99-7,17 (m, 3H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,27 (s ancho, 1H); 33,51, 34,55, 41,27, 42,57, 44,38, 44,64, 47,22, 48,77, 50,84, 51,10, 60,93, 61,97, 63,00, 110,85, 111,11, 116,54, 116,80, 119,13, 120,42, 120,68, 123,79, 128,96, 129,22. 129,99, 130,25, 130,51, 134,65; 457,3 (M + 1).

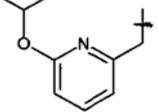
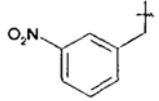
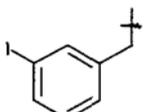
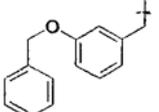
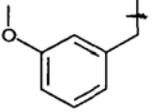
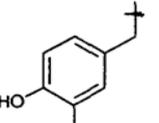
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
72	Me		A ¹⁷ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(3-metil-1H-indazol-5-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,65 (dd, J = 6,8, 13,5 Hz, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,05 (dd, J = 4,9, 13,6 Hz, 1H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,4-3,48 (m, 2H), 7,06- 7,18 (m, 3H), 7,27-7,43 (m, 4H); 15,65, 33,50, 51,35, 128,45; 458,4 (M + 1).
73	Me		A ¹⁸ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)oxil]benzil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,045 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,65 (dd, J = 5,1, 12,9 Hz, 1H), 1,92-1,97 (m, 2H), 2,02- 2,07 (m, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,52- 2,59 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,79-2,83 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 6,91- 6,93 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 2H), 7,095 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (q, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 551,6 (M + 1).
74	Me		A ¹⁹ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(3-etil-1H-indazol-5-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,64-1,71 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,79-2,82 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,01-3,06 (q, 2H), 3,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,73 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,82 (s, 3H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,72 (s, 1H); 472,5 (M + 1).
75	Me		A ²⁰ , P1	6-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona	1,06-1,13 (s ancho, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,64-1,79 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,53- 2,61 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,43- 3,47 (m, 2H), 3,63- 3,71 (s ancho, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H); 474,12 (M + 1).
76	Me		A; P1	3-(2-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil)-1,3-tiazol-4-yl)benzocitrilo	1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,66 (dd, J = 4,9, 14,5 Hz, 1H), 1,93-2,08 (m, 2H), 2,11 (dd, J = 4,7, 13,7 Hz, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,7-2,77 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,84- 2,9 (m, 1H), 3,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 8,0-8,05 (m, 1H), 8,13 (s ancho, 1H); 16,42, 33,50, 34,53, 42,03, 45,66, 52,13, 55,49, 60,66, 61,44, 113,19, 115,00, 115,26, 117,07, 120,69, 120,95, 129,23, 129,74, 130,00, 130,26, 130,52, 131,30, 131,55; 512. 1 (M + 1).

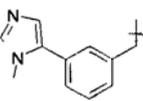
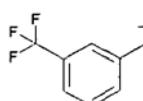
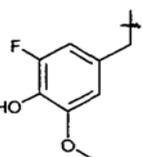
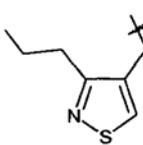
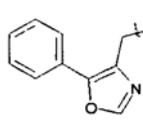
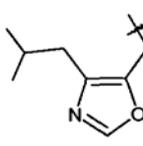
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo); picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
77	Me		A ²¹ , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[[3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il]metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,65 (dd, J = 13,1, 4,9 Hz, 2H), 1,88-1,94 (m, 2H), 2,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,40-3,49 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 3H), 7,58 (s ancho, 1H).
78	Me		A ²² , P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(1-isobutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,75 (t, J = 6,5 Hz, 6H) 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 2H) 1,62 (dd, J = 13,8, 5,4 Hz, 1H) 1,88 (t, J = 5,7 Hz, 1H) 2,00 (dd, J = 13,7, 4,9 Hz, 1H) 2,09-2,17 (m, 1H) 2,22-2,34 (m, 1H) 2,50-2,58 (m, 1H) 2,78 (s, 3H) 3,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,47 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 3,71 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 3,81 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H) 3,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H) 7,06-7,18 (m, 3H) 7,31-7,40 (m, 1H) 7,70-7,79 (m, 1H); 451,2 (M + 1).
79	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(3,5-difluorobencil)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,64 (dd, J = 13,5, 5,6 Hz, 1H) 1,81-1,91 (m, 1H) 1,98 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H) 2,01-2,08 (m, 1H) 2,18-2,31 (m, 1H) 2,47-2,57 (m, 1H) 2,65-2,76 (m, 1H) 3,28 (d, J = 14,5 Hz, 1H) 3,44-3,59 (m, 2H) 3,62 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 4,85 (t, J = 7,67 Hz, 1H) 6,66 (dq, J = 8,9, 2,50 Hz, 1H) 6,71-6,81 (m, 2H) 7,09-7,16 (m, 1H) 7,16-7,23 (m, 2H) 7,36-7,46 (m, 1H); 426,2 (M + 1) 424,1 (M - 1).
80	H		A; P2	5-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-N-metilpiridin-2-amina	1,05 (d, 3H) 1,54-1,66 (m, 1H) 1,69-1,78 (m, 1H) 1,84-1,98 (m, 1H) 2,09-2,20 (m, 1H) 2,29-2,38 (m, 1H) 2,79-2,90 (m, 4H) 3,26 (d, 1H) 3,36 (d, 1H) 3,50 (d, 1H) 3,60 (d, 1H) 5,18 (s, 1H) 6,26-6,35 (m, 1H) 7,01-7,16 (m, 3H) 7,28-7,42 (m, 2H) 7,72 (s, 1H); 420,2 (M + 1).
81	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(5-cloro-1H-indazol-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61-1,68 (m, 1H) 1,84-1,93 (m, 1H) 1,99 (dd, J = 8,2, 3,9 Hz, 1H) 2,09-2,16 (m, 1H) 2,28-2,36 (m, 1H) 2,57-2,65 (m, 1H) 2,72-2,78 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 3,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,77 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 3,94 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 7,01-7,09 (m, 2H) 7,10-7,16 (m, 1H) 7,25-7,41 (m, 3H) 7,62-7,66 (m, 1H) 9,97 (s ancho, 1H); 478,4 (M + 1) 476,4 (M - 1).
82	Me		A ² ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(5-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,63 (dd, J = 7,0, 13,9 Hz, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 4,3, 13,7 Hz, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 3H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,04-7,16 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,64 (s, 1H); 12,80, 16,42, 18,23, 18,49, 33,50, 34,53, 42,55, 42,81, 44,88, 45,14, 47,99, 48,24, 51,09, 60,92, 61,18, 61,44, 61,70, 99,99, 116,81, 117,07, 120,69, 120,95, 129,23, 129,49,

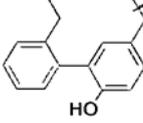
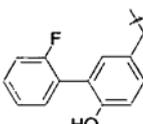
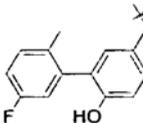
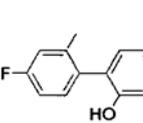
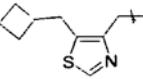
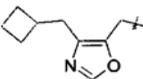
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
					130,26, 149,15, 149,41, 151,48; IQPA 423,3 (M + 1).
83	H		A, Ej 1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(6-isopropoxipiridin-2-il)metil]-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,12 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,19 (t, J = 6,85 Hz, 1 H) 1,28 (t, J = 5,81 Hz, 6 H) 1,60 (dd, J = 13,50, 7,27 Hz, 1 H) 1,82-1,92 (m, 1 H) 2,00-2,11 (m, 2 H) 2,32-2,41 (m, 1 H) 2,57-2,69 (m, 2 H) 3,45-3,50 (m, 2 H) 3,58 (d, J = 7,48 Hz, 2 H) 5,06- 5,17 (m, 1 H) 6,50 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 7,48 Hz, 1 H) 7,01-7,11 (m, 3 H) 7,23-7,31 (m, 1 H) 7,43 (dd, J = 8,10, 7,27 Hz, 1 H); EM m/z 449,2 (M + 1)
84	H		A, Ej 1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-(3-nitrobenzil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	IQPA 434,9 (M + 1) 434,0 (M - 1)
85	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-yodobencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,60 (ddd, J = 13,6, 6,1, 1,0 Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 12,6, 7,0, 3,8 Hz, 1H), 2,46 (ddd, J = 12,6, 8,1, 3,5 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 3,23 (d, J = 13,8, 1H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,54 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 5,40 (s ancho, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 7,7 Hz, 1H), 7,11- 7,19 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H); 16,1, 30,38, 42,01, 44,2, 51,3, 53,5, 57,5, 66,2, 94,3, 117,1, 128,0, 128,5, 130,1, 136,2, 138,0, 141,7, 161,8, 164,2; 516,0 (M + 1) 514,1 (M - 1).
86	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[3-(benziloxi)bencil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,59 (dd, J = 6,2, 13,3 Hz, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,92- 2,05 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 1H), 2,46- 2,54 (m, 1H), 2,65-2,71 (m, 1H), 3,27 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,62 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,68-4,75 (s ancho, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81- 6,86 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 4H), 7,29- 7,43 (m, 5H); 496,6 (M + 1) 494,5 (M - 1).
87	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-metoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,56-1,65 (m, 2H) 1,77-1,87 (m, 1H) 1,96 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H) 2,01 (dd, J = 13,9, 4,77 Hz, 1H) 2,21-2,31 (m, 1H) 2,47-2,58 (m, 1H) 2,65-2,76 (m, 1H) 3,28 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,44-3,58 (m, 2H) 3,62 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,77 (s, 3H) 4,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H) 6,73-6,80 (m, 3H) 7,07-7,13 (m, 1H) 7,13-7,21 (m, 2H) 7,33-7,41 (m, 1H); 420 (M + 1) 418,5 (M - 1).
88	H		A; P2	4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-2- metilfenol	1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 2,01 (s, 3H) 2,16 (s, 1H) 2,27 (dd, J = 14,1, 7,5 Hz, 1H) 2,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 2,44-2,55 (m, 2H) 2,96 (dd, J = 12,0, 5,8 Hz, 1H) 3,36 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,44 (s, 1H) 3,88 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 4,43 (s ancho, 1H) 4,61 (s, 2H) 7,06 (td, J = 7,8, 4,8 Hz, 2H) 7,19-7,26 (m, 1H) 7,31 (dd, J = 7,7, 3,5 Hz, 2H) 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 7,72 (s,

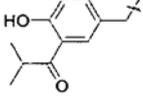
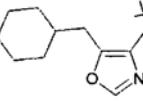
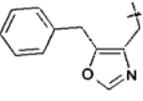
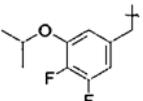
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
					1H); 420 (M + 1) 418 (M - 1).
89	H		A ²³ ; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-(1-metil-1H-imidazol-5-yl)encil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 1,79-1,90 (m, 1H) 1,96-2,07 (m, 1H) 2,26-2,37 (m, 1H) 2,54-2,62 (m, 1H) 2,69-2,78 (m, 2H) 3,36 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 3,45-3,61 (m, 2H) 3,68 (s, 3H) 3,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,62 (t, J = 8,3 Hz, 1H) 7,08-7,11 (m, 1H) 7,11-7,16 (m, 1H) 7,16-7,22 (m, 1H) 7,21-7,26 (m, 1H) 7,32 (t, J = 9,1 Hz, 2H) 7,36-7,41 (m, 1H) 7,40-7,45 (m, 2H) 7,52-7,56 (m, 1H); 469,9 (M + 1) 467,9 (M - 1).
90	H		A; P2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-(trifluorometil)encil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,64 (dd, J = 13,5, 6,4 Hz, 1H) 1,77-1,89 (m, 1H) 1,95- 2,11 (m, 2H) 2,18-2,29 (m, 1H) 2,46- 2,58 (m, 1H) 2,63-2,75 (m, 1H) 3,34 (d, J = 14,1 Hz, 1H) 3,45-3,61 (m, 2H) 3,70 (d, J = 13,69 Hz, 1H) 4,77 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,08-7,15 (m, 1H) 7,15-7,23 (m, 2H) 7,35-7,43 (m, 3H) 7,44-7,53 (m, 2H); 458,2 (M + 1) 456,2 (M - 1).
91	Me		A; P1	2-fluoro-4-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-6- metoxifenol	1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,63 (ddd, J = 13,5, 5,5, 1,1 Hz, 1H) 1,88-1,96 (m, 2H) 2,03 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 1H) 2,22-2,31 (m, 1H) 2,45-2,56 (m, 1H) 2,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 2,80 (s, 3H) 3,24 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 2H) 3,37-3,52 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 5,37 (s ancho, 1H) 6,49 (s, 1H) 6,57 (dd, J = 10,9, 1,8 Hz, 1H) 7,07-7,20 (m, 3H) 7,32- 7,44 (m, 1H); 468,2 (M + 1) 466,1 (M - 1).
92	Me		A ¹⁶ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[3-propilisotiazol-4-yl]metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H) 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,58-1,67 (m, 3H) 1,86-1,91 (m, 2H) 1,99 (dd, J = 13,7, 5,1 Hz, 1H) 2,29 (dt, J = 12,6, 5,0 Hz, 1H) 2,46-2,56 (m, 1H) 2,59-2,64 (m, 2H) 2,80 (s, 3H) 2,81- 2,85 (m, 1H) 3,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,29 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 3,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,56 (d, J = 13,9 Hz, 1H) 7,08- 7,20 (m, 3H) 7,32-7,43 (m, 1H) 8,22 (s, 1H); 453,3 (M + 1).
93	Me		A ²⁴ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-yl)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,63 (dd, J = 13,6, 5,4 Hz, 1H) 1,88-1,93 (m, 2H) 2,02 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H) 2,40-2,48 (m, 1H) 2,55-2,64 (m, 1H) 2,78 (s, 3H) 2,83- 2,89 (m, 1H) 3,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,51 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 3,72 (d, J = 13,7 Hz, 1H) 7,05-7,17 (m, 3H) 7,26-7,39 (m, 4H) 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H) 7,78 (s, 1H); 471,0 (M + 1).
94	Me		A ²⁵ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4- isobutil-1,3-oxazol-5-yl)metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,83 (t, J = 6,5 Hz, 6H) 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,60 (dd, J = 13,8, 7,3 Hz, 1H) 1,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 1,91-1,97 (m, 1H) 2,03-2,08 (m, 1H) 2,12 (dd, J = 14,3, 3,3 Hz, 1H) 2,20 (d, J = 7,4 Hz, 2H) 2,23-2,29 (m, 1H) 2,47-2,54 (m, 1H) 2,55-2,62 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,48-3,58 (m, 2H) 7,06-7,15 (m, 3H) 7,27-7,34 (m, 1H) 7,67 (s, 1H); 451,0 (M + 1).

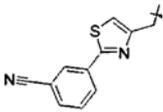
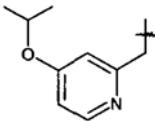
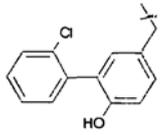
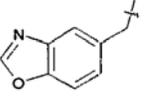
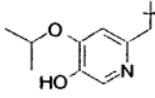
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo); picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
95	Me		A ⁵ ; P1	2'-etil-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil)bifenil-2-ol	0,96-1,02 (m, 6H) 1,60 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 1,89 (t, J = 5,2 Hz, 2H) 1,99 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 1H) 2,27-2,57 (m, 4H) 2,70-2,78 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,29 (d, J = 14,4 Hz, 1H) 3,38-3,43 (m, 1H) 3,48-3,58 (m, 1H) 4,69 (s ancho, 1H) 6,85 (d, J = 8,20 Hz, 1H) 6,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 7,04-7,18 (m, 5H) 7,24-7,28 (m, 1H) 7,31-7,39 (m, 3H).
96	Me		A ⁵ ; P1	2'-fluoro-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil)bifenil-2-ol	1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,0, 5,4 Hz, 1H) 1,84-1,99 (m, 2H) 1,99-2,06 (m, 1H) 2,30 (dq, J = 6,6, 6,2, 4,1 Hz, 1H) 2,48-2,57 (m, 1H) 2,71-2,77 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,30 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,54 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 5,12 (s ancho, 1H) 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 7,06-7,13 (m, 3H) 7,13-7,17 (m, 2H) 7,18-7,23 (m, 1H) 7,28-7,40 (m, 3H); 512,0 (M - 1).
97	Me		A ⁵ ; P1	5'-fluoro-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil)-2'-metilbifenil-2-ol	1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H) 1,87-1,95 (m, 2H) 1,97-2,04 (m, 1H) 2,06 (s, 3H) 2,29 (dq, J = 6,3, 6,0, 4,3 Hz, 1H) 2,52 (dq, J = 8,4, 4,2, 3,9 Hz, 1H) 2,72-2,78 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,20-3,29 (m, 2H) 3,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,54 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,77 (s ancho, 1H) 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 6,99 (dt, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H) 7,05-7,13 (m, 3H) 7,13-7,19 (m, 2H) 7,21-7,27 (m, 1H) 7,31-7,40 (m, 1H); 528,0 (M + 1) 526,0 (M - 1).
98	Me		A ⁵ ; P1	4'-fluoro-5-[[5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil)-2'-metilbifenil-2-ol	1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,4, 5,6 Hz, 1H) 1,83-1,94 (m, 1H) 1,97-2,04 (m, 1H) 2,09 (s, 3H) 2,26-2,33 (m, 1H) 2,52 (qd, J = 8,4, 4,1, 3,9 Hz, 1H) 2,75 (q, J = 5,9 Hz, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,21-3,28 (m, 3H) 3,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,53 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,73 (s ancho, 1H) 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 6,94 (dt, J = 8,3, 2,73 Hz, 1H) 7,00 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H) 7,04-7,18 (m, 5H) 7,31-7,39 (m, 1H); 528,0 (M + 1) 526,0 (M - 1).
99	Me		A ¹⁵ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[5-(ciclobutilmetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H) 1,56-1,68 (m, 3H) 1,71-1,81 (m, 3H) 1,89-2,01 (m, 5H) 2,26-2,34 (m, 1H) 2,35-2,44 (m, 1H) 2,49-2,58 (m, 1H) 2,76 (d, J = 7,4 Hz, 2H) 2,79 (s, 3H) 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,51 (d, J = 13,66 Hz, 1H) 3,67 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 7,04-7,18 (m, 3H) 7,28-7,36 (m, 1H) 8,49 (s, 1H); 479,3 (M + 1).
100	Me		A ²⁵ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[4-(ciclobutilmetil)-1,3-oxazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H) 1,54-1,65 (m, 3H) 1,71-1,85 (m, 2H) 1,87-2,01 (m, 3H) 2,02-2,16 (m, 2H) 2,21-2,29 (m, 1H) 2,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H) 2,46-2,62 (m, 3H) 2,79 (s, 3H) 3,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H) 3,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,53 (d, J = 9,37 Hz, 2H) 7,06-7,15 (m, 3H) 7,27-7,35 (m, 1H) 7,64 (s, 1H); 463,4 (M + 1).

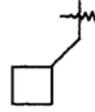
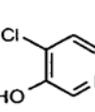
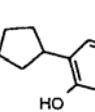
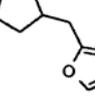
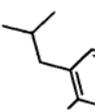
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
101	Me		A ²⁶ ; P1	1-(5-((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]deca-8-il)metil)-2-hidroxifenil)-2-metilpropan-1-ona	1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,17 (dd, J = 6,8, 2,9 Hz, 6H) 1,64 (dd, J = 13,5, 5,3 Hz, 1H) 1,88-1,94 (m, 2H) 1,98-2,04 (m, 1H) 2,29 (td, J = 12,8, 5,1, 4,8 Hz, 1H) 2,47- 2,56 (m, 1H) 2,74-2,79 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 3,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,32 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,45-3,54 (m, 2H) 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,08-7,14 (m, 2H) 7,15-7,19 (m, 1H) 7,28 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H) 7,32- 7,39 (m, 1H) 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 12,38 (s, 1H); 490,3 (M + 1) 488,3 (M - 1).
102	Me		A ² ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-((5-(ciclohexilmetil)-1,3-oxazol-4-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,78-0,87 (m, 2H) 0,89-0,98 (m, 1H) 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,09-1,22 (m, 3H) 1,51-1,56 (m, 3H) 1,58-1,70 (m, 4H) 1,87-1,97 (m, 2H) 2,06 (dd, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H) 2,28-2,35 (m, 1H) 2,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,74- 2,82 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,21 (d, J = 9,18 Hz, 1H) 3,30-3,46 (m, 3H) 7,05-7,16 (m, 3H) 7,28-7,36 (m, 1H) 7,63 (s, 1H); 491,3 (M + 1).
103	Me		A ²⁷ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-((5-bencil-1,3-oxazol-4-il)metil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,58 (ddd, J = 13,6, 6,0, 1,2 Hz, 1H) 1,81-1,90 (m, 1H) 1,90- 1,99 (m, 1H) 2,04 (dd, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H) 2,26-2,37 (m, 1H) 2,49 (td, J = 12,4, 8,4, 3,8 Hz, 1H) 2,75 (dd, J = 11,5, 6,3 Hz, 1H) 2,78 (s, 3H) 3,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,42 (d, J = 65,0 Hz, 1H) 3,41 (d, J = 43 Hz, 1H) 3,37 (d, J = 3,3 Hz, 1H) 3,89 (s, 2H) 7,04-7,16 (m, 3H) 7,17-7,23 (m, 5 H) 7,25-7,36 (m, 1H) 7,65 (s, 1H); 485,3 (M + 1).
104	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(ciclopropilmetil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	-0,05-0,01 (m, 2H) 0,37-0,43 (m, 2H) 0,59-0,67 (m, 1H) 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,7, 6,1 Hz, 1H) 1,90- 1,99 (m, 1H) 2,01-2,10 (m, 2H) 2,22 (dd, J = 54,0, 6,5 Hz, 1H) 2,22 (dd, J = 27,2, 6,5 Hz, 1H) 2,50-2,65 (m, 2H) 2,75- 2,83 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 3,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 7,08-7,17 (m, 2H) 7,19-7,23 (m, 1H) 7,32- 7,40 (m, 1H); 368,1 (M + 1) 366,4 (M - 1).
105	Me		A ²⁸ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(3,4-difluoro-5-isopropoxibencil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,63 (dd, J = 13,7, 5,5 Hz, 1H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,22- 2,29 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,69- 2,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,4-4,49 (m, 1H), 6,56- 6,66 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,30- 7,41 (m, 1H); 15,15, 22,13, 33,25, 33,51, 34,29, 34,55, 42,31, 44,38, 51,62, 57,57, 60,41, 60,67, 61,71, 72,83, 109,04, 112,41, 117,06, 120,68, 120,94, 129,48, 130,25, 130,51; 498,3 (M + 1).

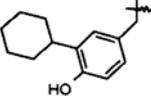
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
106	Me		A; P1	3-(4-((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-1,3-tiazol-2-yl)benzocitrilo	1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,63 (dd, J = 6,2, 13,1 Hz, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,61-2,74 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,23 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 14,8, 24,2 Hz, 2H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H); 512,1 (M + 1).
107	Me		A ²⁹ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-isopropoxipiridin-2-il)metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,67 (dd, J = 13,4, 6,1 Hz, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,09 (dd, J = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 2,37-2,43 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 8,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H).
108	Me		A ⁵ ; P1	2'-cloro-5-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil]bifenil-2-ol	1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,61 (dd, J = 13,4, 5,6 Hz, 1H) 1,87-1,95 (m, 2H) 2,01 (dd, J = 13,4, 4,8 Hz, 1H) 2,26-2,35 (m, 1H) 2,49-2,58 (m, 1H) 2,76 (d, J = 6,1 Hz, 1H) 2,79 (s, 3H) 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,28 (d, J = 13,5 Hz, 1H) 3,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3,55 (d, J = 13,3 Hz, 1H) 4,85 (s ancho, 1H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,07-7,16 (m, 4H) 7,27-7,39 (m, 4H) 7,47-7,52 (m, 1H); 529,9 (M + 1) 527,9 (M - 1).
109	Me		A ³⁰ ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(1,3-benzoxazol-5-ilmetil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,24 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,07-2,22 (m, 1H), 2,36-2,48 (s ancho, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,76-2,92 (m, 1H), 3,51 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,77-3,98 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 8,47 (s, 1H); 445,0 (M + 1).
110	e		C ³¹ ; P1	6-[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil]-4-isopropoxipiridin-3-ol	1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,67 (dd, J = 4,9, 13,7 Hz, 1H), 1,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,61 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,07 (s, 1H); 21,86, 22,11, 33,50, 34,27, 42,04, 44,36, 51,87, 59,89, 60,41, 71,53, 106,46, 116,81, 117,07, 129,48, 130,26, 135,95, 142,16; 479,1 (M + 1) 477,2 (M - 1).

(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
111	Me		C; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-(ciclobutilmetil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,53-1,65 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 5H), 2,28-2,37 (m, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,3 Hz, 1H), 3,40 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,3 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,0, 1,6, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H); 382,0 (M + 1).
112	Me		A; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-(tetrahydro-2H-pyran-3-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	412,4 (M + 1).
113	Me		C ³² ; P1	4-cloro-6-((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)piridin-3-ol	RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,66-173 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,12 (dd, J = 13,1, 4,0 Hz, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,81-2,82 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 8,23 (s, 1H).
114	Me		A ³³ ; P1	2-ciclopentil-4-((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)fenol	1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,50-1,81 (m, 7H), 1,88-2,07 (m, 5H), 2,31 (ddd, J = 12,4, 6,1, 4,3 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 12,5, 8,4, 3,8 Hz, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,26 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,3 Hz, 1H), 3,31 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,3 Hz, 1H), 3,44 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,2 Hz, 1H), 3,52 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,37 (ddd, J = 8, 8, 6,4 Hz, 1H); IQPA 488,1 (M + 1).
115	Me		A ² ; P1	2,2-dióxido de (5R,7S)-8-([5-(ciclopentilmetil)-1,3-oxazol-4-il]metil)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07-1,16 (m, 1H), 1,47-1,70 (m, 8H), 1,93 (m, 1H), 1,99-2,14 (m, 3H), 2,36 (ddd, J = 12,5, 6,9, 4,0 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,25 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,3 Hz, 1H), 3,36 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,9 Hz, 1H), 3,41 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,2 Hz, 1H), 3,46 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,9 Hz, 1H), 7,09-7,19 (m, 3H), 7,35 (ddd, J = 8,0, 8,0, 6,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H); IQPA 477,2 (M + 1).
116	Me		A ³³ ; P1	4-((5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)metil)-2-isobutilfenol	0,89-0,91 (m, 6H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,64 (dd ancho, J = 13,8, 5,7 Hz, 1H), 1,83-1,99 (m, 3H), 2,03 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 2,31 (ddd, J = 12,6, 6,1, 4,4 Hz, 1H), 2,42 (d ancho, J = 7 Hz, 2H), 2,53 (ddd, J = 12,7, 8,3, 3,8 Hz, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,26 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,2 Hz, 1H), 3,28 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,2

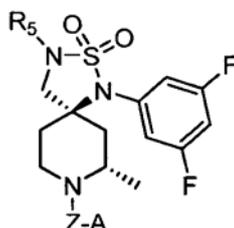
(continuación)

Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
					H _z , 1H), 3,44 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,2 Hz, 1H), 3,52 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,2 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,86-6,89 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,37 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,4 Hz, 1H); IQPA 476,1 (M + 1).
117	Me		A ³³ , P1	2-ciclohexil-4-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dioxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]fenol	1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,19-1,48 (m, 5H), 1,64 (dd ancho, J = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 1,74-2,01 (m, 7H), 2,05 (dd, J = 13,7, 4,9 Hz, 1H), 2,30 (ddd, J = 12,6, 6,4, 4,2 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 12,7, 8,3, 3,7 Hz, 1H), 2,72-2,80 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,26 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,3 Hz, 1H), 3,30 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,3 Hz, 1H), 3,44 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,3 Hz, 1H), 3,53 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,36 (ddd, J = 8,0, 8,0, 6,5 Hz, 1H); IQPA 502,2 (M + 1).

- 1: Se siguió la alquilación del 1H-pirazol por el procedimiento de A. V. Ivachtchenko et al., *J. Heterocyclic Chemistry* 2004, 41, 931-939, mediante introducción del grupo aldehído de acuerdo con T. Schläger et al., *Bioorganic y Medicinal Chemistry* 2008, 16, 2992-3001.
- 5 2: El éster correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por W. L. F. Armarego et al., *Eur. J. Med. Chem.* 1987, 22, 283-291.
- 3: El aldehído se preparó mediante un acoplamiento de Suzuki entre compuestos disponibles de forma comercial.
- 4: Se empleó el derivado N-BOC del aldehído disponible de forma comercial.
- 5: Se preparó el intermedio metoxi de acuerdo con el procedimiento de C. Garino et al., *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15, 135-138. El metilo se retiró con un reactivo tal como BBr₃ para formar el fenol deseado.
- 10 6: El aldehído se preparó por tratamiento del 3-hidroxibenzaldehído disponible de forma comercial con acrilonitrilo en presencia de hidróxido de benciltrimetilamonio.
- 7: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de N. Wang et al., *Journal of Combinatorial Chemistry* 2008, 10, 825-834.
- 15 8: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de J. Letrouneau, publicación internacional PCT 2006, WO 2006095014.
- 9: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de M. Sriram et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 8161-8171.
- 20 10: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de K. Dabak, *Turkish Journal of Chemistry* 2002, 26, 955.
- 11: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de A. Binggeli et al., publicación de solicitud de patente de Estados Unidos, US 2007-724688.
- 12: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación internacional PCT 2007, WO 25 2007030559.
- 13: El éster correspondiente se preparó a partir del β-ceto éster apropiado por cloración (véase M. G. Perrone et al., *European Journal of Medicinal Chemistry* 2005, 40, 143-154) seguido por reacción con tioformamida de acuerdo con el trabajo de N. Haginoya et al., *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters* 2004, 14, 2935-2939.
- 30 14: Se desmetiló 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído disponible de forma comercial con un reactivo tal como BBr₃. El compuesto dihidroxilado se alquiló entonces de forma selectiva con 2-yodopropano usando una base tal como hidruro sódico.

- 15: El éster correspondiente se preparó de acuerdo con Y-M. Cui et al., *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15, 3732-3736.
- 16: El éster de tiazol correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento de M. Muraoka et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* 11989, 7, 1241-52.
- 5 17: El éster correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento de W. Xie et al., solicitud PCT 2005, 2005092890.
- 18: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de D. Dhanak y S. D. Knight, solicitud internacional PCT 2007, WO2007103755.
- 19: El ácido correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento de Q. Zang et al., solicitud internacional
10 PCT 2006, WO2006044860.
- 20: El éster correspondiente se preparó de acuerdo con B. Zou et al., *Organic Letters* 2007, 9, 4291-4294.
- 21: El bromoheterociclo se preparó de acuerdo con P. Guzzo et al., solicitud internacional PCT 2008, WO 2008086404; la introducción del resto aldehído se llevó a cabo por el procedimiento de G. Luo et al., *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71, 5392-5395.
- 15 22: El triazol aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos nº 4 826 833, 2 de mayo de 1989.
- 23: El ácido correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento de S. Kumar et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 4968-4977.
- 24: Se preparó a partir de 2-bromo-1-fenil etanona de acuerdo con el procedimiento de V. J. Majo y P. T. Perumal,
20 *Journal of Organic Chemistry* 1998, 63, 7136-7142.
- 25: El éster correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por A. Aguado et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2007, 44, 1517-1520.
- 26: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de G. Doria et al., *European Journal of Medicinal Chemistry* 1979, 14, 347-351.
- 25 27: El éster correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento de M. Brescia et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 1211-1215.
- 28: Se hizo reaccionar 5-bromo-2,3-difluorofenol con 2-hidroxiopropano en condiciones convencionales de Mitsunobu. La introducción del resto aldehído se llevó a cabo usando n-BuLi y DMF a baja temperatura.
- 29: El éster correspondiente se preparó mediante el tratamiento de 5-hidroxinicotinato de metilo con 2-yodopropano
30 en presencia de base.
- 30: El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de C. Blackburn et al., solicitud PCT, 2003, WO2003106452.
- 31: Se protegió con bencilo 2-hidroximetil-5-hidroxi-gamma-pirona y luego se convirtió a 3-benciloxi-6-hidroximetilpiridin-4-ona de acuerdo con el procedimiento de T. Teitei et al., *Australian Journal of Chemistry* 1983,
35 36, 2307-2316. El tratamiento de la piridinona con 2-yodopropano y base formó la isopropoxipiridina. La etapa final fue una desbencilación mediante hidrogenación.
- 32: L. Harris y T. Tsutomu, *Australian Journal of Chemistry* 1977, 30, 649-655.
- 33: El éster correspondiente se preparó mediante reacción del reactivo de Grignard derivado de 3-yodo-4-metoxibenzoato de metilo con la cetona o aldehído alifáticos apropiados, de acuerdo con R. S. Muthyala et al.,
40 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003, 13, 4485-4488. La desetilación se llevó a cabo con tribromuro de boro.

TABLA 2



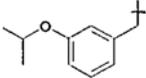
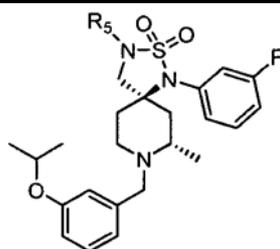
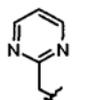
Ej. nº	R ₅	Z-A	Proc. preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
118	H		C; P4	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3,5-difluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,05, (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,48-2,57 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 3,44-3,62 (m, 3H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,11-7,17 (m, 1H); APCI 465,6 (M + 1) 463,6 (M - 1), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,11-7,17 (m, 1H); APCI 465,6 (M + 1) 463,6 (M - 1).

TABLA 3

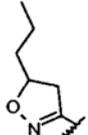
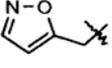


Ej. nº	R ₅	Procedimiento de preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
119		Ej 4, C; Comp. 1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-pirimidin-2-il-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03-1,14 (s ancho, 3H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,29-2,38 (s ancho, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,73-2,83 (s ancho, 1H), 3,30 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 6,69-6,78 (m, 3H), 6,96 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 1H, supuesto, parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,33-7,42 (m, 2H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 2H); 526,1 (M + 1).
120		Ej 4; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-pirimidin-5-il-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,09-1,17 (s ancho, 3H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,70-1,83 (s ancho, 1H), 2,0-2,11 (s ancho, 1H), 2,13-2,26 (m, 2H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 3,28-3,39 (s ancho, 1H), 3,62-3,72 (s ancho, 1H), 3,89 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 8,7 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 3H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,41-7,47 (m, 1H), 8,77 (s, 2H), 9,06 (s, 1H); 526,0 (M + 1).
121		Ej 4; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-pirazin-2-il-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,1 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 3,31 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,62

(continuación)

Ej. nº	R ₅	Procedimiento de preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
				(d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,43-4,53 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 7,0-7,24 (m, 4H), 7,36-7,43 (m, 1H), 8,24-8,29 (m, 1H), 8,78-8,82 (s, 1H); 526,1 (M + 1).
122		Ej 4; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-piridin-3-il-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	RMN de ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO) 1,14 (s ancho, 3H), 1,32 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,71-1,84 (m, 1H), 2,03-2,26 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 2H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,89 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 8,8 Hz, 1H), 3,93 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 8,8 Hz, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 7,14-7,25 (m, 4H), 7,35 (dd, J = 4,6 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,47 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 1H)
123		B, C; Comp. 1	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-piridin-4-il-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,1-1,19 (s ancho, 3H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 6,72-6,83 (m, 3H), 7,10-7,25 (m, 6H), 7,4-7,47 (m, 1H), 8,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 525,0 (M + 1).
124		B; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,03 (m, 3H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,96-2,12 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,31 (d ancho, J = 13 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,60 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H), 3,78 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,74-6,77 (m, 3H), 7,13-7,28 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 8,78 (m, 2H); 541,1 (M + 1).
125		Ej 4; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,14 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,7-1,77 (m, 1H), 1,97-2,18 (m, 3H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 3,34 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 7,03 (ddd, J = 7,2, 5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,25 (m, 1H, supuesto, parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,66 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 8,35 (ddd, J = 5,0, 1,8, 0,8 Hz, 1H); 525,1 (M + 1).

(continuación)

Ej. nº	R ₅	Procedimiento de preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
126		Ej 4 ³⁵ §; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(5-propil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,97 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,37-1,5 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,33 (d ancho, J = 13,6 Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,61 (d ancho, J = 13,5 Hz, 1H), 3,84 (d ancho, J = 10,3 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,51 (septuplete, J = 6,1 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 6,74-6,78 (m, 3H), 7,11-7,24 (m, 4H), 7,43 (m, 1H); 559,0 (M + 1).
127		B; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 1,61 (t, J = 13,7 Hz, 1H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,99 (d, 13,7 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 1H), 3,04 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,48-3,62 (m, 1H), 3,70-3,81 (q, 2H), 4,09 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,5-4,58 (m, 1H), 6,38 (s ancho, 1H), 6,40-6,47 (m, 2H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 7,00-7,07 (q, 1H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H); 21,37, 22,16, 22,43, 33,78, 43,82, 47,78, 52,01, 52,27, 56,50, 58,35, 69,17, 69,97, 99,55, 99,81, 103,77, 105,09, 113,02, 114,07, 116,98, 121,47, 129,39, 130,18, 153,69, 162,40; APCI 543,2 (M + 1), 479 (M-SO ₂ + 1).
128		B; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3-(isoxazol-3-ilmetil-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,61 (ddd, J = 14, 5,4, 1,5 Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 13,7, 4,8 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 12,8, 6,3, 4,1 Hz, 1H), 2,46 (ddd, J = 12,5, 8,9, 3,4 Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,28 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,34 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,6 Hz, 1H), 3,45 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,6 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,38 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 15,0 Hz, 1H), 4,45-4,54 (m, 2H), 6,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,73-6,75 (m, 3H), 7,12-7,22 (m, 4H), 7,41 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 529,4 (M + 1).
129		B; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3-(isoxazol-5-ilmetil-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,63 (dd ancho, J = 14, 5 Hz, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 13,5, 4,7 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,29 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,4 Hz, 1H), 3,41 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,4 Hz, 1H), 3,54 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,4 Hz, 1H), 3,57 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,4 Hz, 1H), 4,41 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 15,6 Hz, 1H), 4,50 (septuplete, J = 6,0 Hz, 1H), 4,54 (d, mitad de cuadruplete

(continuación)

Ej. nº	R ₅	Procedimiento de preparación; Material de partida	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a no ser que se especifique de otro modo): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: CLEM, ion observado m/z (a no ser que se especifique de otro modo)
				AB, J = 15,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,73-6,75 (m, 3H), 7,11-7,21 (m, 4H), 7,41 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 529,0 (M + 1).
130		B; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,63 (dd ancho, J = 13,5, 5,5 Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 12,5, 6,5, 4,1 Hz, 1H), 2,48 (ddd, J = 12,7, 8,6, 3,4 Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,28 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,4 Hz, 1H), 3,33 (d, mitad de cuadruplete AB J = 9,3 Hz, 1H), 3,45 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,4 Hz, 1H), 3,57 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (dd, half of ABX pattern, J = 15,2, 0,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, half of ABX pattern, J = 15,3, 0,8 Hz, 1H), 4,50 (septuplete, J = 6,0 Hz, 1H), 6,73- 6,76 (m, 3H), 7,12-7,21 (m, 5H), 7,40 (ddd, J = 8,2, 8,2, 6,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H); 529,2 (M + 1).
131		Ej 4; Comp. 2	2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(1,3-oxazol-2-il)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano	1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,71 (dd ancho, J = 13,6, 6,0 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,37 (ddd, J = 12,8, 6,7, 3,7 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 12,6, 8,4, 3,5 Hz, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,34 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,5 Hz, 1H), 3,64 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 13,5 Hz, 1H), 4,08 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,9 Hz, 1H), 4,24 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 9,8 Hz, 1H), 4,51 (septuplete, J = 6,1 Hz, 1H), 6,75- 6,78 (m, 3H), 7,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 4H), 7,43 (ddd, J = 8,1, 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 515,0 (M + 1).

35\$: El bromuro requerido se preparó de acuerdo con P. Caldirola et al., Tetrahedron Letters 1986, 27, 4647-4650.

- Un sustrato sintético del PPA que puede ser escindido por la beta-secretasa y que tiene biotina en N-terminal se usa para ensayar la actividad beta-secretasa en presencia o ausencia de los compuestos inhibidores. El sustrato puede contener tanto la secuencia natural en torno al sitio de escisión BACE como la mutación sueca (Vassar, R., B. D. Bennett, y col. (1999). "Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE" Science. 286(5440): 735-741). Los compuestos de ensayo y del sustrato se añaden a placas de polipropileno de 384 pocillos. La reacción se inicia mediante la adición de enzima BACE soluble hasta un volumen final de 12,5 µl por pocillo. Las condiciones finales de ensayo son: 0,001-300 µM de compuesto inhibidor, 0,05 M de acetato de sodio (pH 4,5), 3 µM de sustrato, BACE humana soluble y DMSO al 2 %. Se valoraron medios condicionados concentrados de células que segregan BACE soluble recombinante humana para proporcionar una fuente de enzima BACE. Los medios celulares pueden usarse como una preparación de BACE en bruto o pueden purificarse usando cualquier número de técnicas, incluyendo columnas de purificación inmovilizadas de inhibidor de BACE. La mezcla de ensayo se incuba durante 1 hora a 37 °C y la reacción se desactiva mediante la adición de un volumen igual de Tris 0,1M, pH 8. La mitad de la mezcla desactivada se incuba en placas transparentes de poliestireno de 384 pocillos recubiertas con estreptavidina durante 1 hora. Después se realiza un ELISA usando un anticuerpo interno que reconoce específicamente el nuevo extremo C creado tras la escisión por BACE. Se dispone de dos anticuerpos internos; cada uno es específico de escisión, pero uno se obtiene contra la secuencia natural (PPA 591-596) mientras que el se obtiene contra la mutación sueca (PPA 590-596). (Estos anticuerpos policlonales

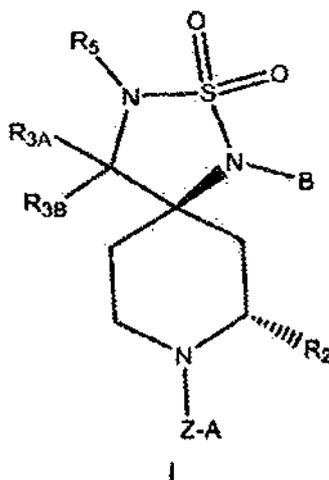
- 5 se obtuvieron en conejos mediante inmunización con antígeno formado por seis residuos de aminoácido presentes en el extremo carboxilo de la secuencia natural de PPA beta soluble (NH₂-ISEVKM-COOH) o siete residuos de aminoácido presentes en el extremo carboxilo de la mutación sueca en el sitio de escisión beta (NH₂-EISEVNL-COOH) conjugado con hemocianina de lapa californiana mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica). Después, se usa un anticuerpo secundario anti-especie conjugado con peroxidasa de rábano (HRP). La lectura, tras el desarrollo del ensayo con sustrato TMB y la desactivación con ácido sulfúrico 0,09 M, es la absorbancia a 450 nm.

Tabla B Datos biológicos

Nº de ejemplo	Inhibición de BACE IC ₅₀ (µM)
1a	1.30
2	7.24
17	1.51
83	102

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 en la que la estereoquímica mostrada en la fórmula I en el carbono unido a R₂ y en el carbono espirocíclico es la estereoquímica absoluta; B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en la que B está opcionalmente sustituido con de cero a tres grupos R₄;

Z es (CH₂)_n-O_p-(CH₂)_q o un resto cicloalquileno, con la condición de que cuando Z es (CH₂)_n-O_p-(CH₂)_q, el metileno terminal de la cadena (CH₂)_n está unido al nitrógeno del anillo piperidínico;

10 A es independientemente arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en el que dicho grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R₁;

cada R₁ es independientemente alquilo, halógeno, ciano, SO₂NHR₉, CON(R₈)₂, N(R₈)COR₈, SO₂N(R₈)₂, N(R₈)SO₂R₈, COR₈, SO₂R₈, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t, heteroarilo-(CH₂)_t, (CH₂)_t-N(R₈)₂ o (CH₂)_t-OR₆ en el que cada R₁ alquilo, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u OR₆;

15 R₂ es alquilo, cicloalquilo o alquénico en el que dicho alquilo, cicloalquilo o alquénico está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o ciano;

R_{3A} y R_{3B} son cada uno independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo o alquilo opcionalmente sustituido con R₁; o R_{3A} y R_{3B} junto con el carbono al que están unidos forman un C=O, C=NR₈, un resto cicloalquileno o un resto heterocicloalquileno;

20 cada R₄ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, halo, O-alquilo, O-cicloalquilo, SO₂R₈, N(R₈)₂, COR₈, CON(R₈)₂, alquilo, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t, en el que dicho R₄ alquilo, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t está opcionalmente sustituido con R₁; cada R₅ es independientemente, hidrógeno alquilo, alquénico, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t, en el que dicho sustituyente R₅ alquilo, alquénico, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, SO₂R₈-NR₈COR₈, -CON(R₈)₂, COOR₈, -C(O)R₈, -CN o N(R₈)₂, en el que dichos sustituyentes arilo, alquilo, cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, alquilo, hidroxilo u -O-alquilo;

30 cada R₆ es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t en el que dicho cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t está opcionalmente sustituido con de uno a tres R₇; cada R₇ es independientemente alquilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t;

35 cada R₈ es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t, en el que dichos cicloalquilo-(CH₂)_t, heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t están opcionalmente sustituidos con alquilo, halo o ciano; R₉ es hidrógeno o alquilo; n es un número entero seleccionado de entre 1, 2 y 3;

p es un número entero seleccionado de entre 0 y 1, con la condición de que si p es 1, entonces n es 2 o 3;

q es un número entero seleccionado de entre 0 y 1, con la condición de que si p es 0, entonces q es 0; t es un número entero seleccionado de forma independiente de entre 0, 1, 2 y 3; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el que A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y A está opcionalmente sustituido con un sustituyente R₁.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el que A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y A está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes R₁.
- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el que A es arilo y está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes R₁.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el que A es heteroarilo y está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes R₁.
- 10 6. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R₁ es independientemente alquilo, halógeno, ciano, -N(R₈COR₈, -COR₈, -cicloalquilo-(CH₂)_t, -heterocicloalquilo-(CH₂)_t, -arilo-(CH₂)_t, -heteroarilo-(CH₂)_t, -(CH₂)_t-(R₈)₂ o -(CH₂)_t-OR₆, en el que cada R₁ alquilo, -cicloalquilo-(CH₂)_t, -heterocicloalquilo-(CH₂)_t, arilo-(CH₂)_t o heteroarilo-(CH₂)_t está opcionalmente sustituido de forma independiente con ciano, alquilo, halógeno u -OR₆.
- 15 7. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que B es arilo y está sustituido con un sólo sustituyente R₄ y R₄ es halógeno.
8. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es (CH₂)_n-O_p-(CH₂)_q y p es 0.
9. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R₂ es alquilo.
- 20 10. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R_{3A} y R_{3B} son cada uno hidrógeno.
11. Un compuesto de acuerdo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo
- 25 12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, del grupo que consiste en:
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4,6]decano;
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(piridin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 5-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-2'-metil-bifenil-2-ol];
- 30 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-(4-metilpiridin-3-il)-bencil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2-cloro-4-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-fenol];
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[(2'-metilbifenil-3-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(2'-clorobifenil-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2-etoxi-4-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-fenol];
- 35 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[(2'-etilbifenil-3-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-7-metil-8-[3-[(1R)-metilpropil]oxi]bencil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 4-[[[(5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-2-isopropoxifenol];
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[(2'-metilbifenil-3-il)metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 40 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[4-(ciclopropilmetil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2,2-dióxido de (5R,7S)-1-(3-fluorofenil)-8-[[4-isobutil-1,3-tiazol-5-il]metil]-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 45 2,2-dióxido de (5R,7S)-8-[[4-(ciclobutilmetil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;

- 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-{3-[(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]bencil}-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-8-[(3-etil-1*H*-indazol-5-il)metil]-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 5 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-8-[[3-(trifluorometil)-1*H*-indazol-5-il]metil]-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2'-etil-5-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-bifenil-2-ol;
- 2'-fluoro-5-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-bifenil-2-ol;
- 10 5'-fluoro-5-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-2'-metilbifenol-2-ol;
- 4'-fluoro-5-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-2'-metilbifenol-2-ol;
- 2'-cloro-5-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-bifenil-2-ol;
- 15 6-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-4-isopropoxipiridin-3-ol;
- 2-ciclopentil-4-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]fenol;
- 4-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]-2-iso-butilfenol;
- 2-ciclohexil-4-[[5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,2-dióxido-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il]metil]fenol;
- 20 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-pirimidin-2-il-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano;
- 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano;
- 25 2,2-dióxido de (5*R*,7*S*)-1-(3-fluorofenil)-8-(3-isopropoxibencil)-3-(isoxazol-3-ilmetil)-7-metil-2-tia-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos.

30 **14.** Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. La composición de la reivindicación 15, que comprende además un antipsicótico atípico, un inhibidor de la colinesterasa o un antagonista del receptor de NMDA.