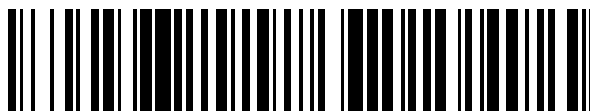


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 659**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/78** (2006.01)

**C07D 235/02** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61K 31/4166** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08803742 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2197850**

54 Título: **Derivados de N-fenilacetamida, inhibidores de la enzima SOAT-1, y composiciones farmacéuticas y cosméticas que los contienen**

30 Prioridad:

**06.09.2007 FR 0757394**  
**14.09.2007 US 960097 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.10.2013**

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT**  
**(100.0%)**  
**Les Templiers 2400 Route des Colles**  
**06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**PORTAL, THIBAUD;**  
**DUMAIS, LAURENCE;**  
**AUBERT, JÉRÔME y**  
**LAMY, LAURENT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 424 659 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de N-fenilacetamida, inhibidores de la enzima SOAT-1, y composiciones farmacéuticas y cosméticas que los contienen

5 La invención se refiere a nuevos derivados de N-fenilacetamida, inhibidores de la enzima SOAT-1 (estearoil-O-acil transferasa-1), denominada igualmente ACAT-1 (acil coenzima A colesterol acil transferasa). Asimismo, se refiere a su uso en composiciones farmacéuticas previstas para ser usadas en medicina humana o veterinaria o, adicionalmente, en composiciones cosméticas y, por lo tanto, a su uso no terapéutico.

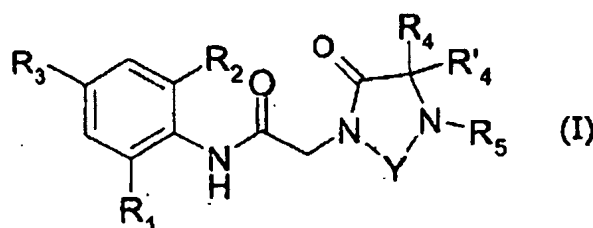
10 En la bibliografía se describe ampliamente que los compuestos que poseen actividad inhibitoria de SOAT-1 tienen actividades en la regulación de los procesos biológicos en los que intervienen el colesterol y sus derivados. Estas propiedades confieren a esta clase de compuestos un gran potencial en el tratamiento o la prevención de numerosas patologías y, de manera más particular, en dermatología y en enfermedades cardiovasculares o trastornos del sistema nervioso central. La mayoría de los efectos biológicos de los inhibidores de SOAT-1 están mediados por la prevención de la síntesis de ésteres del colesterol por medio de la enzima SOAT-1. Entre los documentos de la técnica anterior que describen moléculas que inhiben SOAT-1 cabe mencionar, por ejemplo, los documentos WO 15 96/10559, EP 0370740, EP 0424194, US 4623663, EP 0557171, US 5003106, EP 0293880, EP 0433662 y US 5106873, que describen compuestos que permiten el tratamiento de la arteriosclerosis o la hipercolesterolemia. Del mismo modo, el potencial terapéutico de los inhibidores de SOAT-1 en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y, en particular, de la hipercolesterolemia y de la arteriosclerosis aparece descrito en Kharbanda R.K. et al., en *Circulation*, 2005, 11, 804. Asimismo, en la bibliografía se ha informado del potencial de los inhibidores de SOAT-1 en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, en Puglielli, L. et al., en *Nature Neurosciences* 2003, 6(4), 345.

20 En este sentido, las patentes US 613326, US 6271268 y WO 2005/034931 describen compuestos que son inhibidores de SOAT-1 y que permiten inhibir la producción de sebo. Sobre todo en el campo de la dermatología, resulta particularmente conveniente prevenir la producción excesiva de sebo y todos los trastornos asociados. El sebo es producido por las glándulas sebáceas. La mayor concentración de glándulas sebáceas se sitúa en la cara, los hombros, la espalda y el cuero cabelludo. El sebo se segrega en la superficie de la piel, en donde desempeña una importante función fisiológica relacionada con el mantenimiento de la barrera cutánea y de un microambiente que permite la regulación de la flora bacteriana y de los hongos cutáneos.

30 Muy a menudo, la hiperproducción de sebo se asocia con una piel o un cuero cabelludo de aspecto graso, que es causa de molestias y de un aspecto descuidado. Además, la hiperproducción de sebo puede provocar dermatitis seborreica y se asocia con un aumento de la incidencia o de la gravedad del acné. Los ésteres de colesterol producidos en la glándula sebácea por SOAT-1 constituyen uno de los componentes del sebo, entre otras muchas clases de lípidos, incluidos los triglicéridos, los ésteres de ceras y los escualenos, tal como se describe en Nikkaari, T. en *J. Invest. Derm.* 1974, 62, 257. La inhibición de esta enzima u otras aciltransferasas puede permitir, por tanto, 35 inhibir la producción de sebo. La patente US 6133326 describe, en particular, la inhibición del sebo mediante inhibidores de ACAT-1 (también denominada SOAT-1). No obstante, hasta la fecha, en el comercio no hay disponible ningún tratamiento que utilice tales inhibidores. Los únicos tratamientos que permiten remediar o aliviar los trastornos relacionados con la hiperseborrea son tratamientos hormonales sistémicos o el tratamiento sistémico con ácido 13-cis-retinoico, cuyos efectos secundarios limitan considerablemente su campo de aplicación. Existe, por 40 consiguiente, una clara necesidad cosmética y médica de un tratamiento de los trastornos y las patologías relacionadas con la hiperproducción de sebo.

En este contexto, la presente invención pretende ofrecer nuevos derivados de N-fenilacetamida que son potentes inhibidores de la enzima SOAT-1.

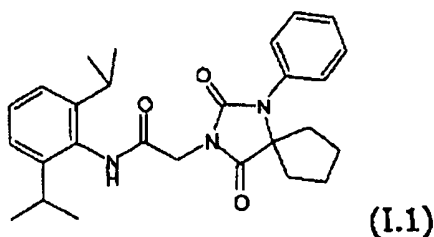
45 El objeto de la invención son nuevos derivados de N-fenilacetamida, inhibidores de SOAT-1, que se corresponden con la siguiente fórmula general (I):



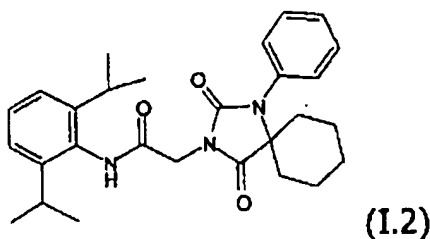
en la cual significan:

- Y representa C(O),
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son idénticos y significan un resto isopropilo o un resto etilo,

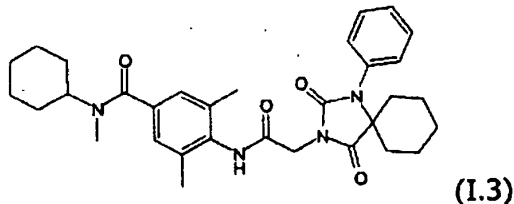
- R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno,
  - R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo que se selecciona del grupo ciclopentilo o ciclohexilo,
  - R<sub>5</sub> representa un grupo seleccionado entre:
    - 5 - un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido en posición meta o para con un átomo de cloro o flúor, o con un grupo metilo o metoxi,
    - un grupo sec-butilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, un grupo n-butilo sustituido en posición 4 con tres átomos de flúor, un grupo n-propilo sustituido en posición 3 con tres átomos de flúor, un grupo n-butilo sustituido en posición 4 con un grupo hidroxilo, o un grupo n-propilo sustituido en posición 3 con un grupo hidroxilo,
    - 10 - un grupo -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,
    - un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar en donde n es igual a 1 o 2 y Ar representa un grupo fenilo no sustituido o un fenilo monosustituido, preferiblemente en la posición meta o para, con un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, o un átomo de flúor;
  - 15 así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables y sus confórmers o rotámeros.
- Se entiende que grupo alquilo significa una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificada. Se entiende que alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) significa una cadena alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono.
- Se entiende que alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) significa una cadena alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se pueden mencionar los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, hexilo.
- Se entiende que alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) significa una cadena alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) se pueden mencionar los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo y sec-butilo.
- Alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) designa un grupo -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 25 Fenoxi designa un grupo -O-fenilo.
- Un grupo cicloalquilo designa una cadena de hidrocarburo cíclico, saturado, que comprende de 3 a 7 átomos de carbono. Como ejemplos de grupo cicloalquilo, se pueden mencionar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 30 Según la presente invención, entre los compuestos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente y, más concretamente, los compuestos especialmente preferidos son aquellos que poseen una o una combinación de las siguientes características, en donde estas no son mutuamente excluyentes:
  - R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr, R<sub>3</sub> = H;
  - R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et, R<sub>3</sub> = H;
  - R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo ciclopentilo o ciclohexilo;
  - 35 - R<sub>5</sub> significa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido, en la posición meta o para, con un átomo de cloro o flúor, o con un grupo metilo o metoxi;
  - Y = C(O).
- 40 Son especialmente preferidos los compuestos siguientes, así como sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables y sus confórmers o rotámeros:
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il)-acetamida, compuesto [I.1].
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclopentilo; R<sub>5</sub> = Ph



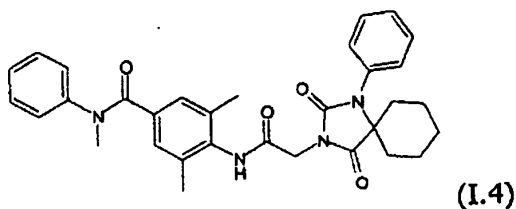
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.2].  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = Ph



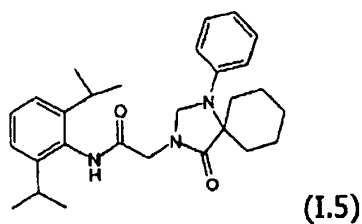
- 5 - N-(ciclohexil)-4-[2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetilamino]-3,5,N-trimetilbenzamida, compuesto [I.3].  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Me; R<sub>3</sub> = WNR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = Ph, R<sub>6</sub> = Me; R<sub>7</sub> = ciclohexilo; W = C(O)



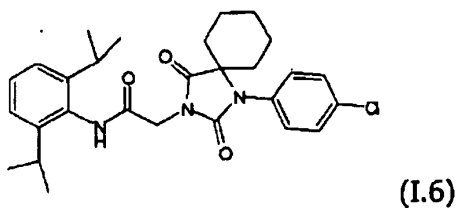
- 4-[2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetilamino]-3,5,N-trimetil-N-fenilbenzamida, compuesto [I.4]
- 10 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Me; R<sub>3</sub> = WNR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = Ph, R<sub>6</sub> = Me; R<sub>7</sub> = Ph; W = C(O)



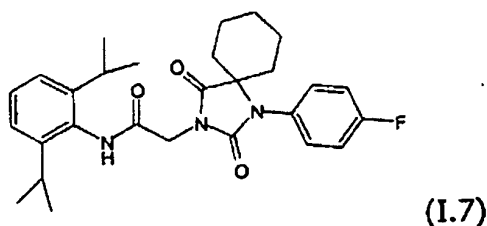
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(4-oxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.5]
- en donde Y = CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = Ph



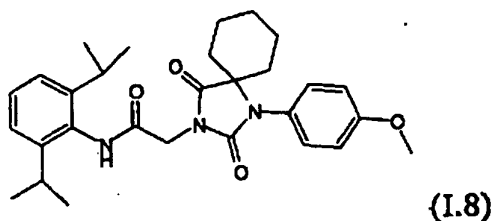
- 2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.6]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Cl-Ph



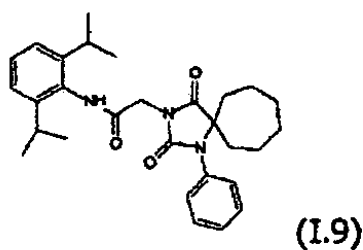
- 5
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro-[4.5]dec--3-il]acetamida, compuesto [I.7]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-F-Ph



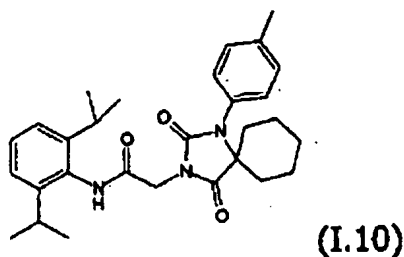
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.8]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-MeO-Ph



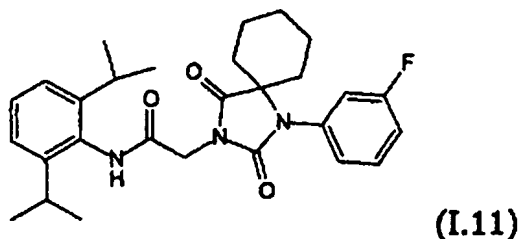
- 10
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.6]undec-3-il)acetamida, compuesto [I.9]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un cicloheptilo; R<sub>5</sub> = Ph



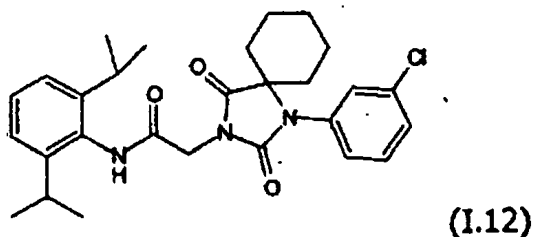
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.10]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un cicloheptilo; R<sub>5</sub> = Ph



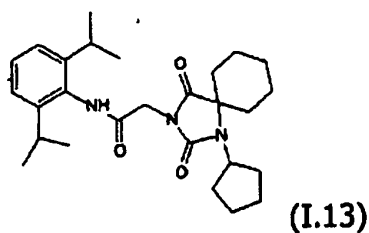
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.11] en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 3-F-Ph



- 5 - 2-[1-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.12] en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 3-Cl-Ph

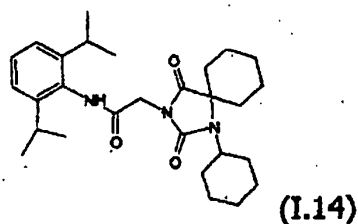


- 2-(1-ciclopentil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.13] en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = ciclopentilo



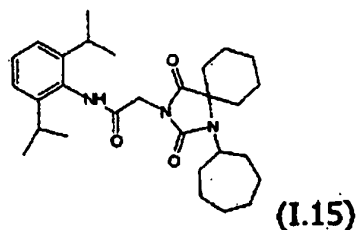
10

- 2-[1-ciclohexil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.14] en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = ciclohexilo



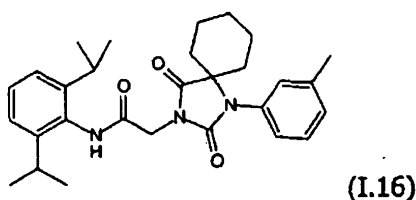
- 2-[1-(cicloheptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.15]

en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclohexilo;  $R_5 =$  cicloheptilo



- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-m-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.16]

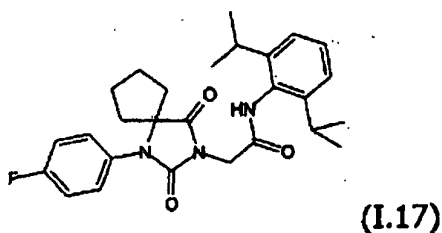
en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclohexilo;  $R_5 = 3-Me-Ph$



5

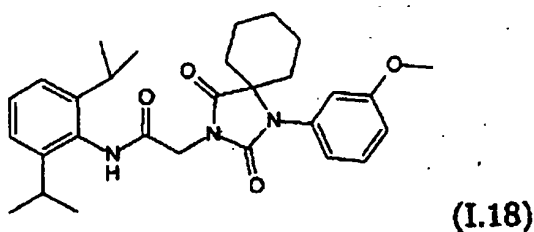
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-acetamida, compuesto [I.17]

en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclopentilo;  $R_5 = 4-F-Ph$



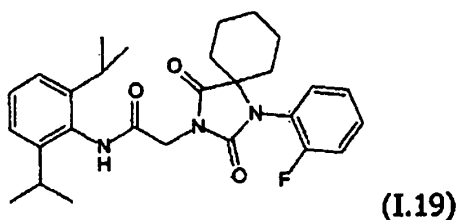
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida, compuesto [I.18]

10 en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclohexilo;  $R_5 = 3-MeO-Ph$



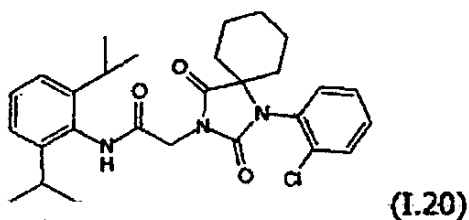
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida, compuesto [I.19]

en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclohexilo;  $R_5 = 2-F-Ph$



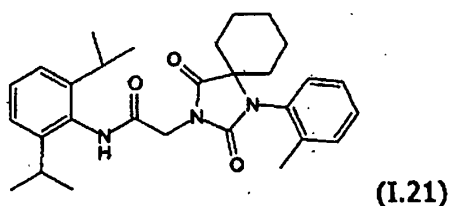
15 - 2-[1-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.20]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2-Cl-Ph



- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-o-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.21]

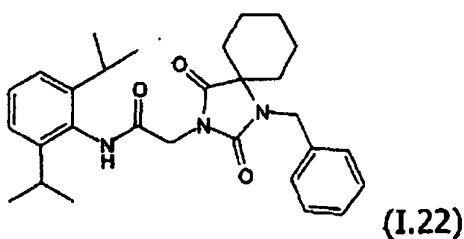
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2-Me-Ph



5

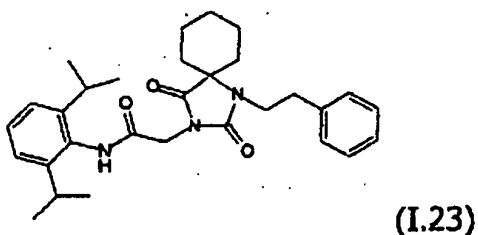
- N 2-(1-bencil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.22]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = Ph



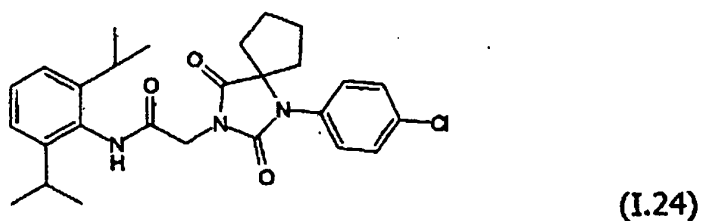
10 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenitil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.23]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = Ph



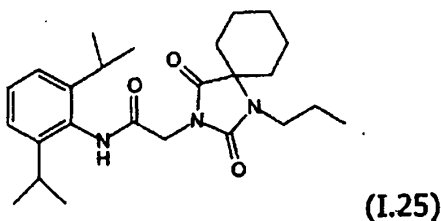
- 2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.24]

15 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclopentilo; R<sub>5</sub> = 4-Cl-Ph

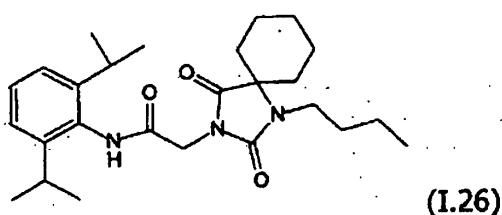




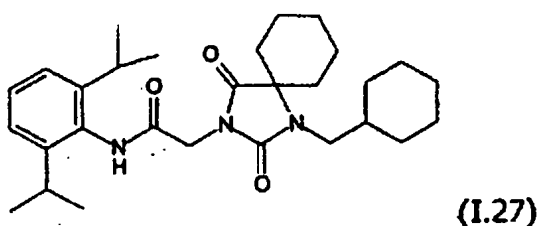
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-propil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.25]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = n-Pr



- 5
- 2-(1-butil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.26]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = n-Bu

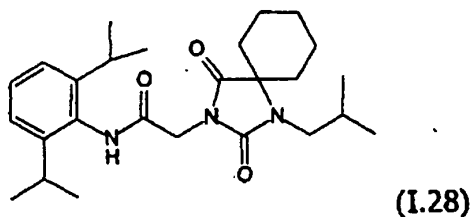


- 2-(1-ciclohexilmetil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.27]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = CH<sub>2</sub>-ciclohexilo

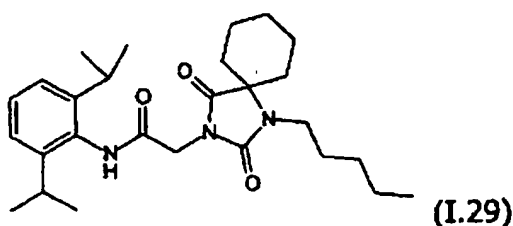


10

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-isobutil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.28]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2-Me-Pr

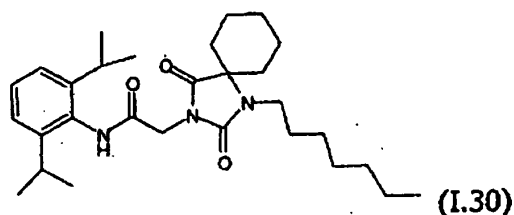


- 15
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-pentil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.29]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = n-pentilo



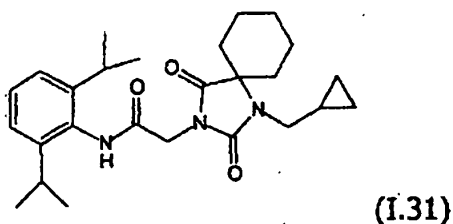
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-heptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.30]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = n-heptilo



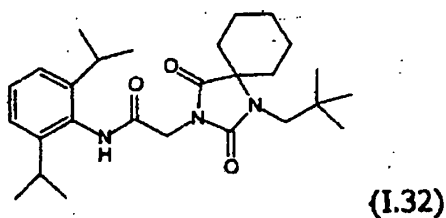
- 2-(1-ciclopropilmetil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.31]

5 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = CH<sub>2</sub>-ciclopropilo



- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2,2-dimetilpropil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.32]

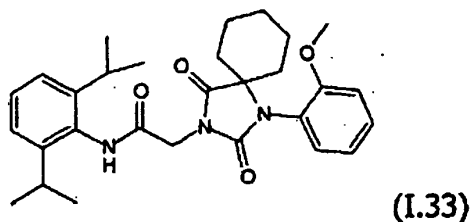
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2,2-dimetilpropilo



10

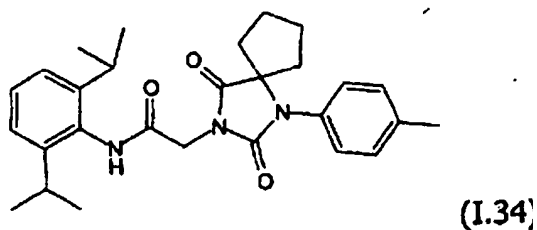
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida, compuesto [I.33]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2-MeO-Ph



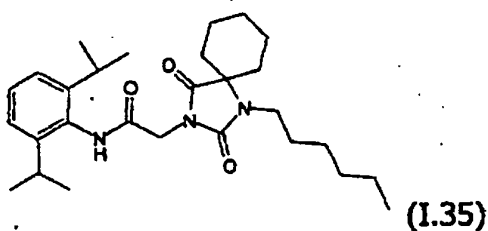
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il)-acetamida, compuesto [I.34]

15 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclopentilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph

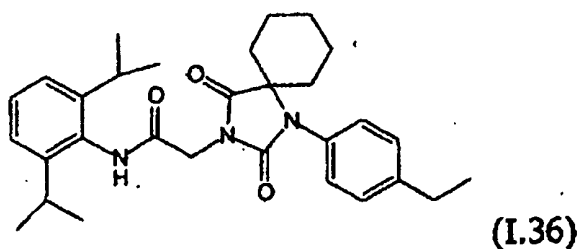


- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-hexil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.35]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = n-hexilo

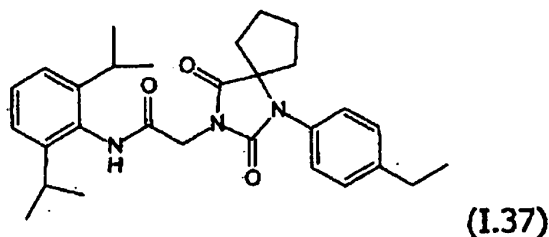


- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida, compuesto [I.36]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Et-Ph



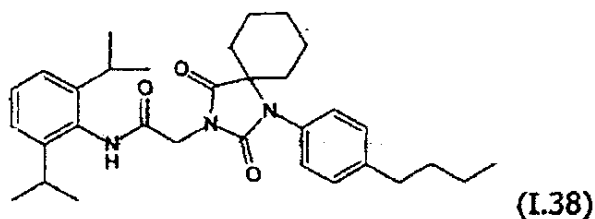
5

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-acetamida, compuesto [I.37]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Et-Ph

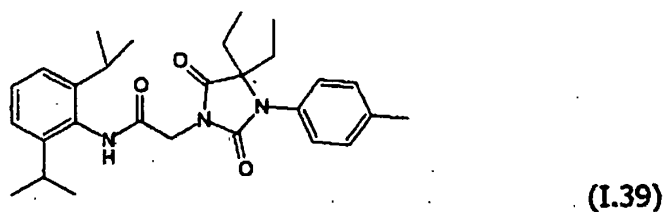


10

- 2-[1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.38]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Bu-Ph

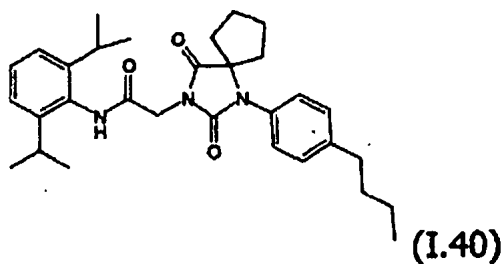


- 2-(4,4-dietil-2,5-dioxo-3-p-tolil-imidazolidin-1-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.39]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = R'<sub>4</sub> = Et; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



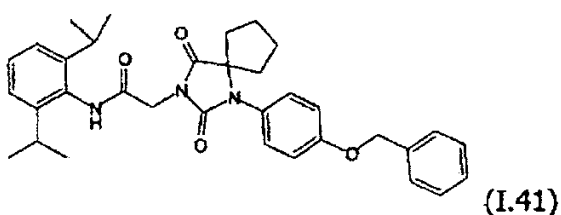
15 - 2-[1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida, compuesto [I.40]

en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclopentilo;  $R_5 = 4-Bu-Ph$



- 2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.41]

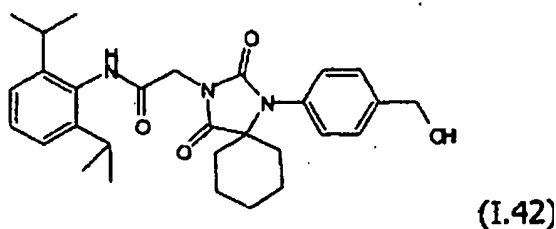
en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclopentilo;  $R_5 = 4-BnO-Ph$



5

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-hidroximetilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.42]

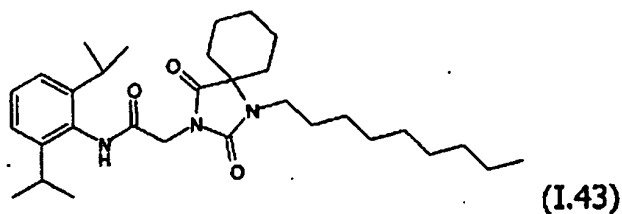
en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclohexilo;  $R_5 = 4-hidroximetil-Ph$



10

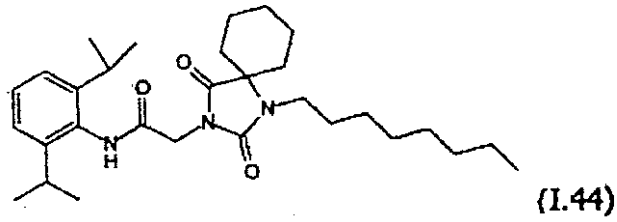
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-nonil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.43]

en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclohexilo;  $R_5 = n-nonilo$

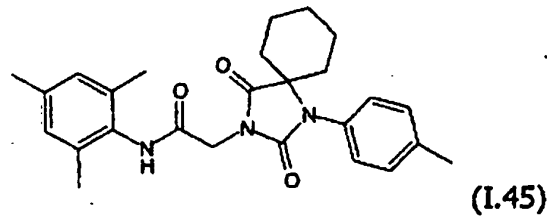


- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-octil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.44]

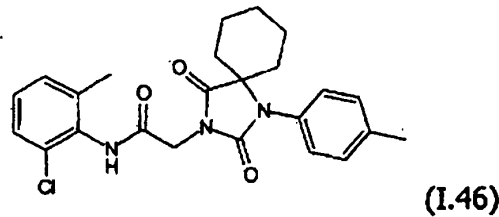
15 en donde  $Y = C(O)$ ;  $R_1 = R_2 = iPr$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4$  y  $R'_4$  están unidos entre sí para formar un ciclohexilo;  $R_5 = n-octilo$



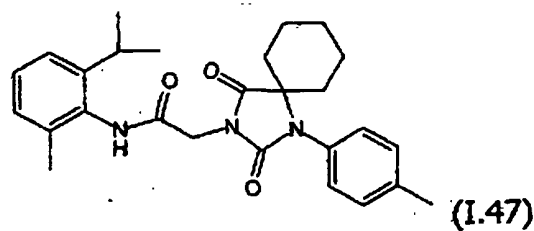
- 2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,4,6-trimetilfenil)acetamida, compuesto [I.45]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Me; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



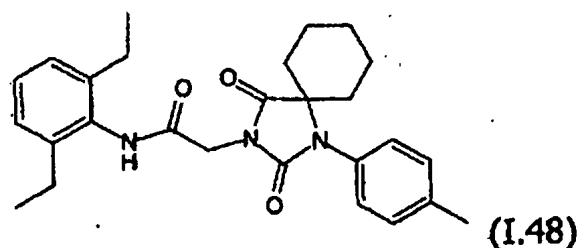
- 5 - N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.46]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = Cl; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



- 10 - 2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2-isopropil-6-metilfenil)acetamida, compuesto [I.47]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph

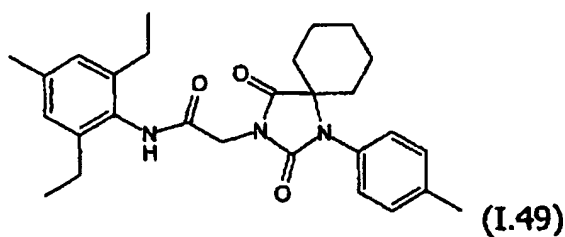


- N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.48]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



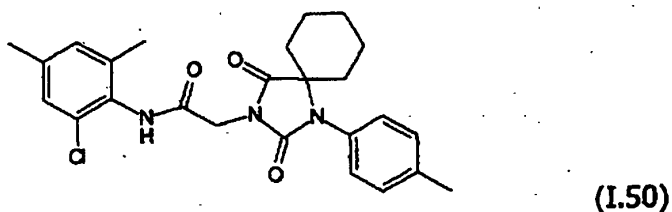
- 15 - N-(2,6-dietil-4-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.49]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



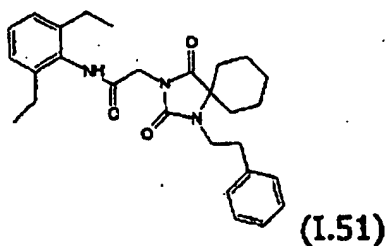
- N-(2-cloro-4,6-dimetilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.50]

5 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = Cl; R<sub>3</sub> = Me; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



- N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.51]

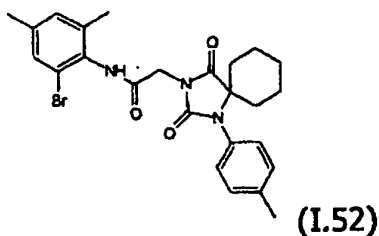
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 2; Ar = Ph



10

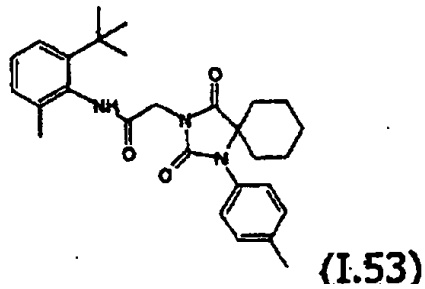
- N-(2-bromo-4,6-dimetilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.52]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = Br; R<sub>3</sub> = Me; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph

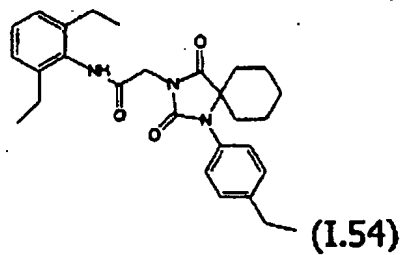


15 - N-(2-terc-butil-6-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.53]

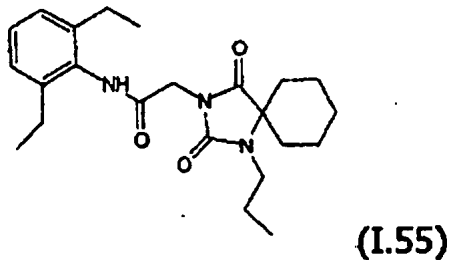
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = tBu; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



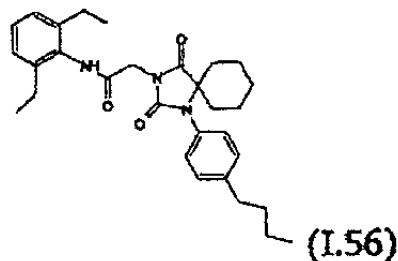
- N-(2,6-dietilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.54]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Et-Ph



- 5 - N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-propil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.55]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = n-Pr

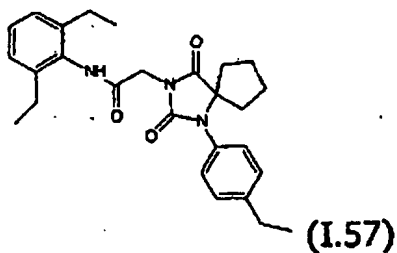


- 2-[1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-dietilfenil)acetamida, compuesto [I.56]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Bu-Ph

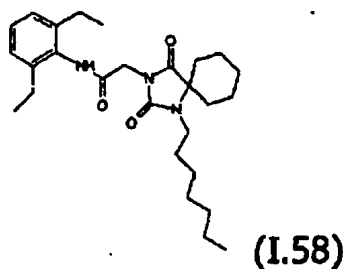


10

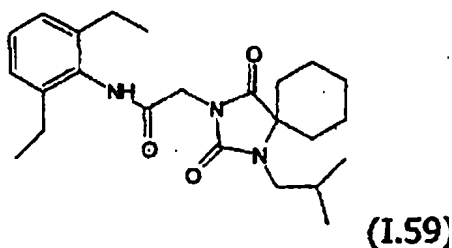
- N-(2,6-dietilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]acetamida, compuesto [I.57]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclopentilo; R<sub>5</sub> = 4-Et-Ph



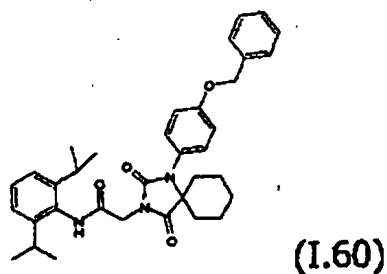
- N-(2,6-dietilfenil)-2-(1-heptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.58]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = n-heptilo



- 5 - N-(2,6-dietilfenil)-2-(1-isobutil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida, compuesto [I.59]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2-Me-Pr



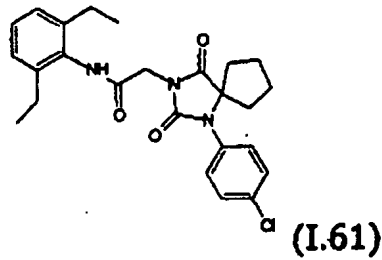
- 2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.60]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-BnO-Ph



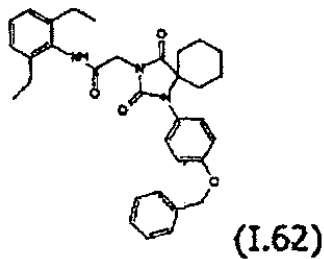
10

- 2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-dietilfenil)acetamida, compuesto [I.61]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclopentilo; R<sub>5</sub> = 4-Cl-Ph

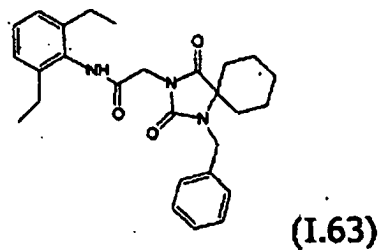




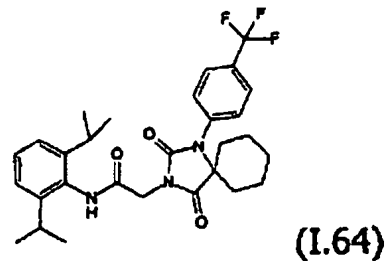
- 2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-dietilfenil)acetamida, compuesto [I.62]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-BnO-Ph



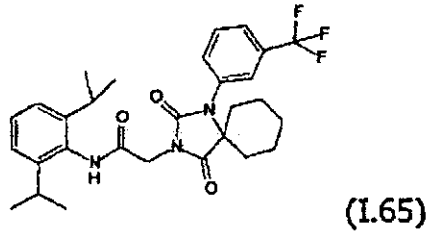
- 5 - 2-(1-bencil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-dietilfenil)-acetamida, compuesto [I.63]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Et; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = Ph



- 10 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(4-trifluorometilfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.64]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-CF<sub>3</sub>-Ph

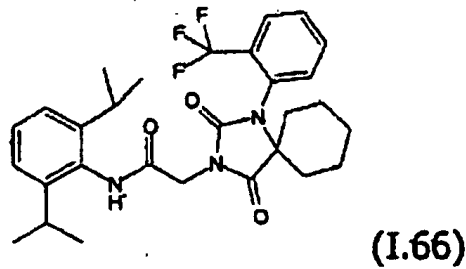


- 15 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.65]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 3-CF<sub>3</sub>-Ph



- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(2-trifluorometilfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.66]

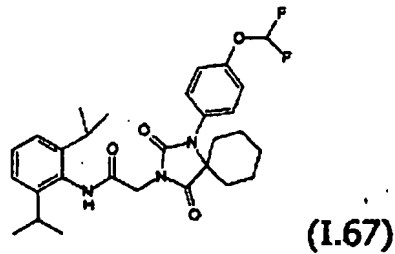
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2-CF<sub>3</sub>-Ph



5

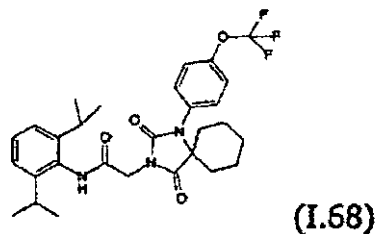
- 2-[1-(4-difluorometoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.67]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-CHF<sub>2</sub>O-Ph



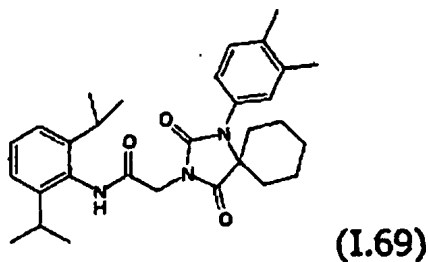
10 - 2-[1-(4-trifluorometoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.68]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-CF<sub>3</sub>O-Ph

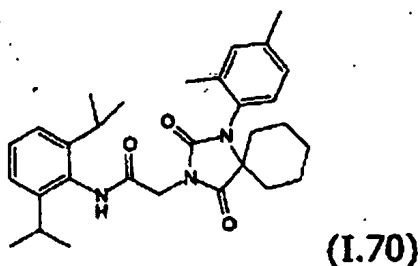


- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3,4-dimetilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.69]

15 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 3,4-diMe-Ph

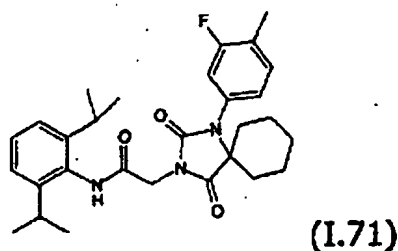


- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2,4-dimetilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.70]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2,4-diMe-Ph



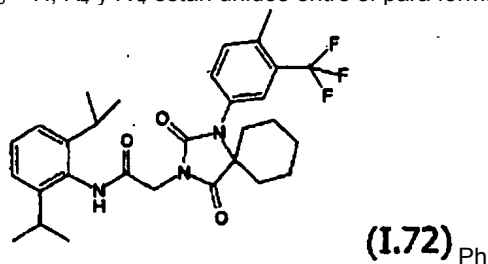
- 5 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.71]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 3-F-4-Me-Ph



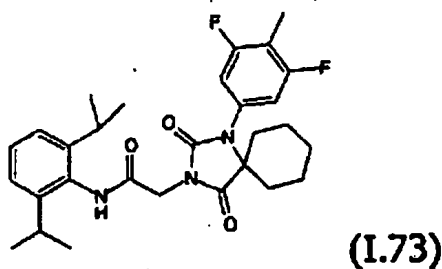
- 10 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.72]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Me-3-CF<sub>3</sub>-



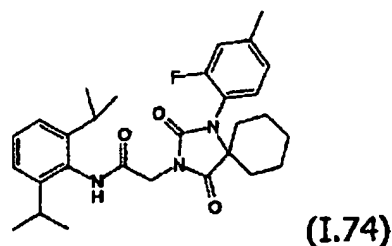
- 15 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida, compuesto [I.73]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 3,5-diF-4-Me-Ph



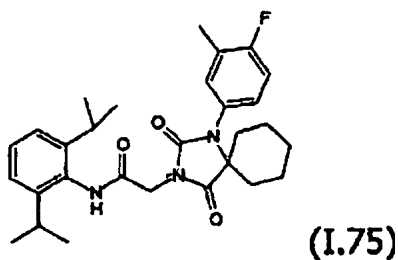
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.74]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 2-F-4-Me-Ph



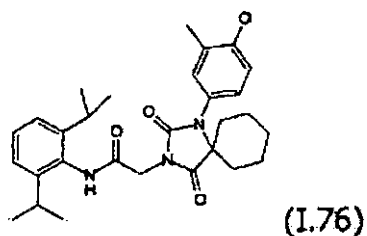
5 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.75]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-F-3-Me-Ph



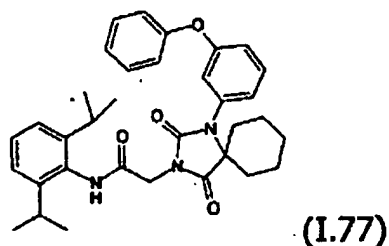
10 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.76]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-Cl-3-Me-Ph

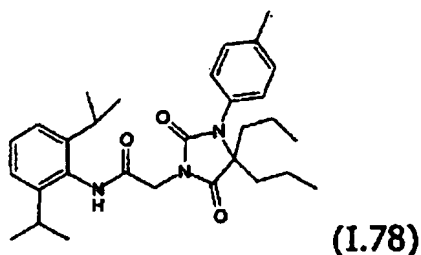


15 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(3-fenoxifenil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.77]

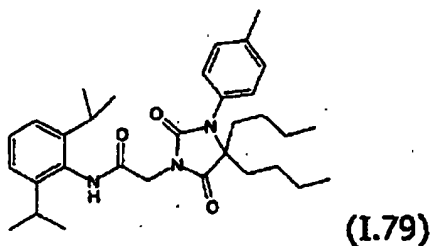
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-PhO-Ph



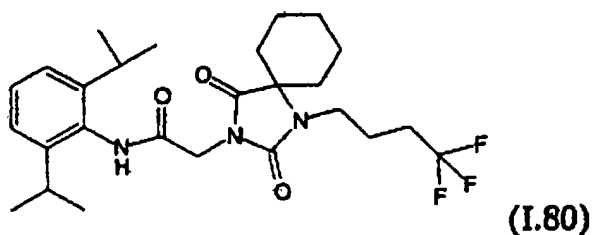
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,5-dioxo-4,4-diisopropil-3-p-tolilimidazolidin-1-il)acetamida, compuesto [I.78]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = R'<sub>4</sub> = nPr; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



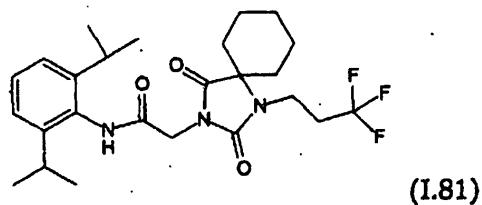
- 5 - 2-(4,4-dibutil-2,5-dioxo-3-p-tolilimidazolin-1-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida, compuesto [I.79]  
 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = R'<sub>4</sub> = nBu; R<sub>5</sub> = 4-Me-Ph



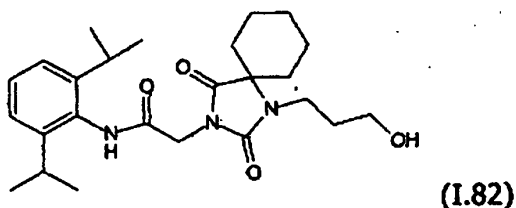
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.80]  
 10 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4,4,4-FFF-nBu



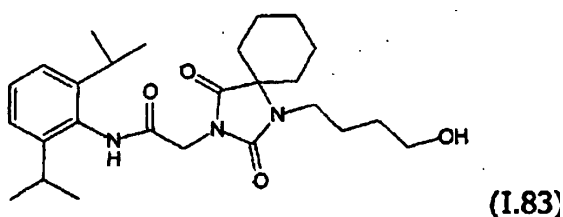
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(4,4,4-trifluoropropil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.81]  
 15 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 3,3,3-FFF-nPr



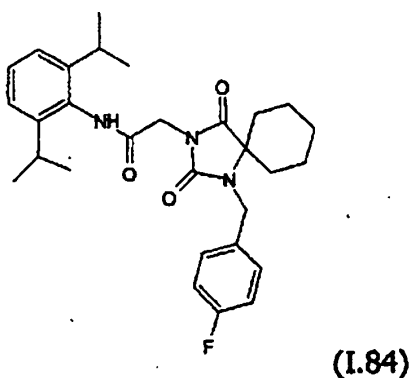
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-hidroxipropil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.82]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 3-OH-nPr



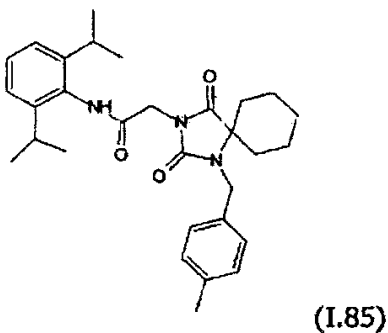
- 5 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-hidroxibutil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.83]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = 4-OH-nBu



- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.84]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 4F-Ph

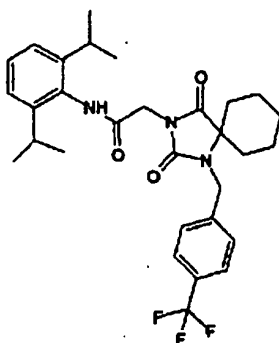


- 10 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.85]  
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 4Me-Ph



- 15 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(4-trifluorometilbencil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.86]

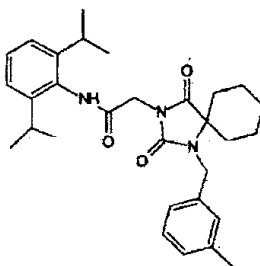
en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; 4CF<sub>3</sub>-Ph



(I.86)

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-metilbencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]-acetamida, compuesto [I.87]

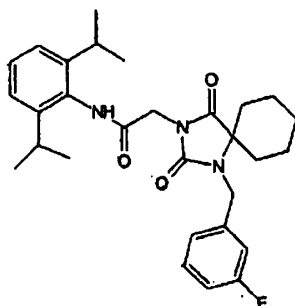
5 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 3Me-Ph



(I.87)

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.88]

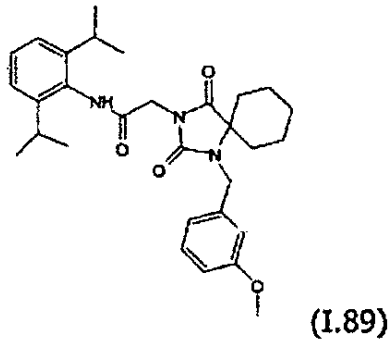
10 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 3F-Ph



(I.88)

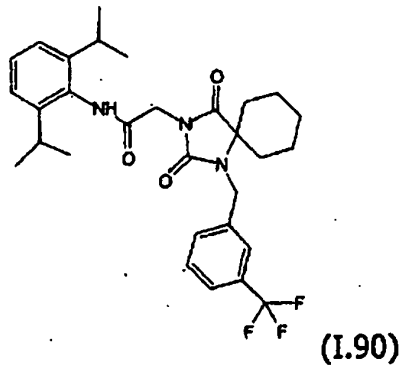
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.89]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 3MeO-Ph



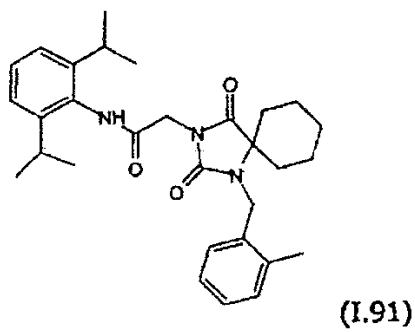
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(3-trifluorometilbencil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.90]

5 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 3CF<sub>3</sub>-Ph



- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-metilbencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.91]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 2-Me-Ph

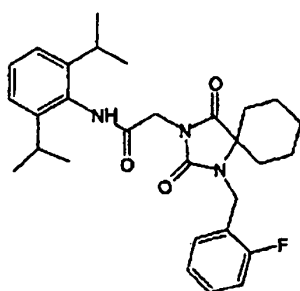


10

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.92]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 2F-Ph

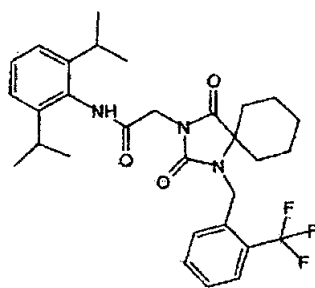




(I.92)

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(2-trifluorometilbencil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida, compuesto [I.93]

5 en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; n = 1; Ar = 3CF<sub>3</sub>-Ph



(I.93)

10 Las sales de los compuestos según la invención se preparan de acuerdo con métodos que el experto en la técnica conoce perfectamente. Las sales de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención comprenden aquellas formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos que permiten una separación apropiada o la cristalización de los compuestos de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables. Como ácido apropiado, cabe mencionar: ácido pícrico, ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo, un ácido tartárico, un ácido dibenzotartárico, un ácido mandélico o un ácido canforsulfónico, así como aquellos que forman sales fisiológicamente aceptables tales como el hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, hidrógeno-sulfato, dihidrógeno-fosfato, maleato, fumarato, 2-naftalenosulfonato y paratoluenosulfonato, siendo preferido el hidrocloruro.

15 Los solvatos o hidratos se pueden obtener directamente al final del proceso de síntesis, aislándose el compuesto de fórmula (I) en forma de un hidrato, por ejemplo un mono- o hemihidrato, o un solvato del disolvente de reacción o de purificación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden purificar según cualquier técnica convencional de purificación, por ejemplo por cristalización o purificación por cromatografía de columna.

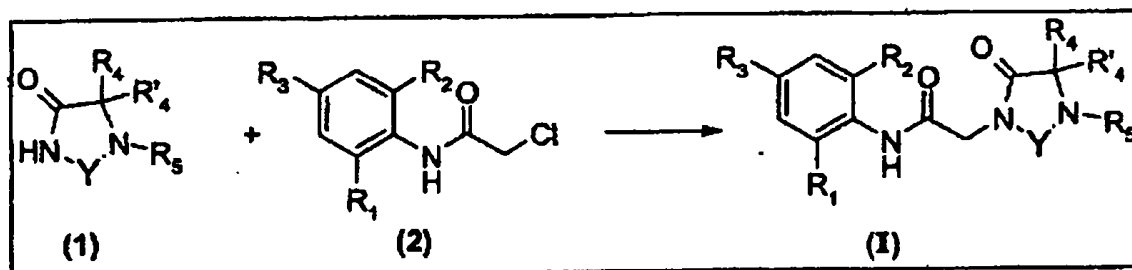
20 Cuando un compuesto de fórmula (I) según la invención tiene uno o múltiples carbonos asimétricos, los isómeros ópticos de este compuesto forman parte integral de la invención. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) puede estar presente en forma de un isómero puro o de una mezcla de isómeros en cualquier proporción.

25 Se entiende que el término conformero significa un elemento de un conjunto de estereoisómeros conformacionales, de los que cada uno se distingue por una conformación correspondiente a una energía potencial mínima diferente de la entidad molecular.

Se entiende que rotámero significa un elemento de un conjunto de conformeros resultantes de una rotación restringida en torno a un enlace simple.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 1, en donde Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido para los compuestos de fórmula (I):

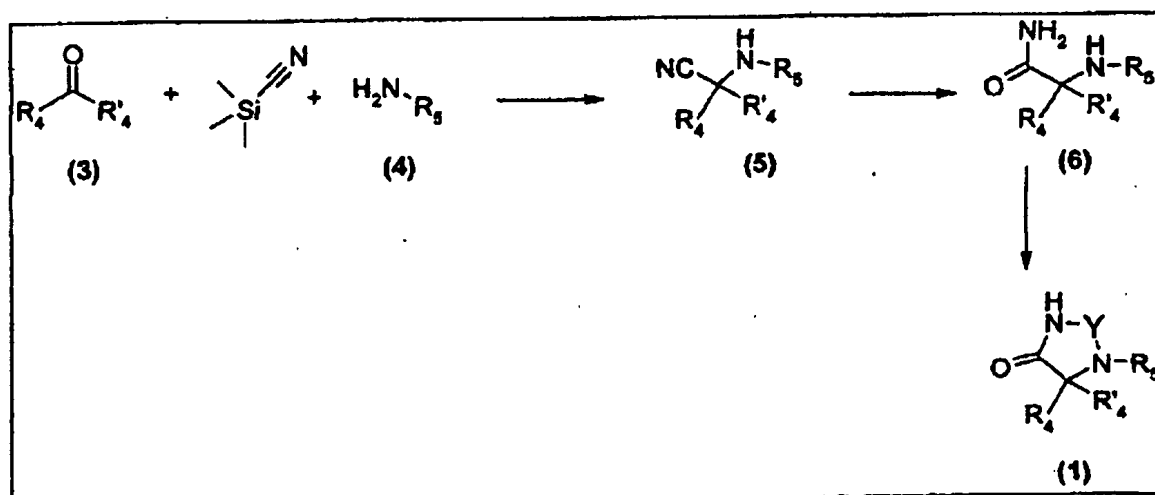
30 Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por la adición de las imidazolidinonas o imidazolidinedionas de fórmula (1) a las cloroacetamidas de fórmula (2) en presencia de una base tal como se describe en el Esquema 1 y, por analogía, por ejemplo, por medio de las reacciones descritas en Dunbar, B. et al., *Pharmazie* 2005, 57 (7), 438, Pinza M. et al., *J. Med. Chem.* 1993, 36 (26), 4214, Coudert, P. et al., *Pharm. Acta Helv.* 1991, 66 (5-6), 155, o Usifoh, C.O., *Arch. Pharm.*, 2001, 334 (11), 366.

Las imidazolidinonas o imidazolidinedionas de fórmula general (1) se pueden preparar según el siguiente Esquema 2, en el que Y, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido para los compuestos de fórmula (I):

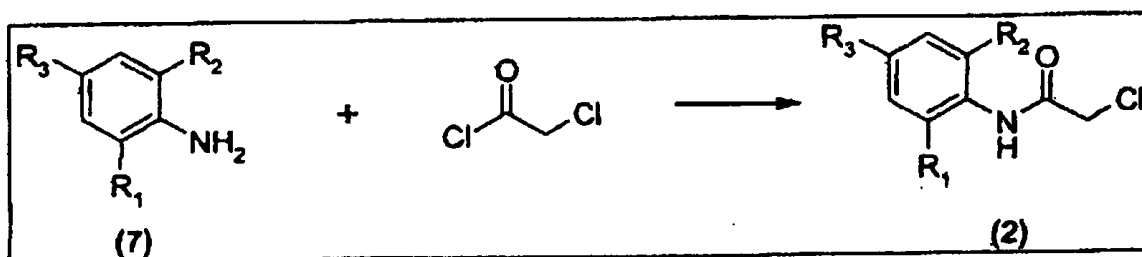
Esquema 2



Los compuestos de fórmula (I) se obtienen a partir de cetonas de fórmula (3). Estas últimas se hacen reaccionar en primer lugar con las aminas o anilinas de fórmula (4) en presencia de cianuro de trimetilsililo con el fin de dar los compuestos de nitrilo de fórmula (5) según, por ejemplo, las condiciones descritas en Matsumoto, K. et al., *Helv. Chim. Acta* 2005, 88 (7), 1734-1753, o Nieto; M.J. et al., *J. Comb.Chem.* 2005, 7 (2), 258-263. La hidrólisis de la función nitrilo en presencia de un ácido, por ejemplo bajo las condiciones descritas en Beths, R.L. et al., *J. Chem. Soc.*, 1927, 1310, permite obtener las amidas primarias de fórmula (6). La ciclación, ya sea en presencia de formaldehído tal como se describe en Fueloep, F. et al., *Pharmazie* 1992, 47 (3), 168, o Chen F.-L.; Sung, K., *J. Heterocycl. Chem.* 2004, 41 (5), 697, en el caso en que Y = CH<sub>2</sub>, o en presencia de un isocianato de arilo apropiado, tal como se describe en Papadopoulos, E.P., *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3925, para el caso en que Y = C(O), permite obtener las imidazolidinonas o las imidazolidinedionas de fórmula (1).

Las cloroacetamidas de fórmula general (2) se pueden preparar según una reacción de amidificación a partir de anilinas de fórmula (7) en presencia de una base y de cloruro de cloroacetilo, por ejemplo como se describe en Davion, Y. et al., *Heterocycles* 2004, 63 (5), o Juaristy, E. et al., *J. Org. Chem.* 1999, 64 (8), 2914, tal como se ilustra en el Esquema 3 siguiente, en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido para los compuestos de fórmula (I):

Esquema 3



Las anilinas (7) son compuestos disponibles en el comercio, o se preparan según métodos bien conocidos por el experto en la técnica.

5 Los grupos funcionales opcionalmente presentes en los intermedios de reacción usados en el procedimiento pueden estar protegidos, ya sea de manera permanente o temporal, con grupos protectores que garantizan la síntesis de los compuestos esperados. Las reacciones de protección y desprotección se llevan a cabo según métodos bien conocidos por el experto en la técnica. Se entiende que un grupo protector temporal de aminas, alcoholes o ácidos carboxílicos significa grupos protectores tales como los que se describen en "Protective Groups in Organic Chemistry", edit. McOmie J.W.F., Plenum Press, 1973, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, 10 Greene T.W. y Wuts, P.G.M., edit. John Wiley and Sons, 1991, y en "Protecting Groups", Kocienski, P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

15 Los compuestos (I) según la invención, así como sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables tienen propiedades inhibitorias de la enzima SOAT-1. Esta actividad inhibitoria sobre la enzima SOAT-1 se mide según un ensayo enzimático primario HepG2 tal como se describe en el Ejemplo 14. Los compuestos preferidos según la presente invención tienen una concentración que permite inhibir 50% de la respuesta de la enzima ( $CI_{50}$ ) a una concentración menor o igual a 1000 nM, preferiblemente menor o igual a 300 nM, convenientemente menor o igual a 100 nM o, incluso, de 50 nM.

20 Objeto de la presente invención son, igualmente, a modo de medicamentos, los compuestos de fórmula (I) tal como se han descrito anteriormente, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

25 Un objeto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de fórmula (I), así como de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables para fabricar un medicamento dirigido a prevenir y/o tratar los trastornos de la glándula sebácea tales como hiperseborrea, acné, dermatitis seborreica, dermatitis atópica o rosácea, patologías oculares tales como rosácea ocular, trastornos de la glándula de Meibomio tales como blefaritis, meibomitis, chalación, ojo seco, conjuntivitis o queratoconjuntivitis, o incluso patologías tales como hipercolesterolemia, arteriosclerosis o enfermedad de Alzheimer. Los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la fabricación de composiciones farmacéuticas dirigidas al tratamiento del acné. Los compuestos según la invención son, por consiguiente, apropiados para ser utilizados en el tratamiento de las patologías enumeradas anteriormente.

30 Del mismo modo, un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica o cosmética que comprende, en un vehículo fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones según la invención comprenden, por lo tanto, un vehículo fisiológicamente aceptable o al menos un excipiente fisiológica o farmacéuticamente aceptable, seleccionado según la forma cosmética o farmacéutica deseada y la forma de 35 administración elegida.

El término vehículo o medio fisiológicamente aceptable se entiende que significa un vehículo compatible con la piel, la mucosa y/o los anexos cutáneos.

40 La administración de la composición según la invención se puede llevar a cabo por vía entérica, parenteral, rectal, tópica u ocular. Preferiblemente, la composición farmacéutica está envasada en una forma apropiada para su administración por vía tópica.

Por vía entérica, la composición y, más particularmente, la composición farmacéutica, puede estar presente en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, jarabes, suspensiones, polvos, gránulos, emulsiones, microesferas o nanoesferas, o de vesículas lipídicas o polímeras que permiten una liberación controlada. Por vía parenteral, la composición puede estar presente en forma de soluciones o suspensiones para perfusión o inyección.

45 Los compuestos según la invención contienen un compuesto según la invención en una cantidad suficiente para obtener los efectos terapéuticos, profilácticos o cosméticos deseados. Los compuestos según la invención se administran por lo general en una dosis diaria de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, en 1 a 3 dosis. Los compuestos se usan por vía sistémica en una concentración de, en general, entre 0,001 y 10% en peso, preferiblemente entre 0,01 y 2% en peso con respecto al peso de la composición.

5 Por vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está dirigida de forma más particular al tratamiento de la piel y de las mucosas, y puede presentarse en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, toallitas impregnadas, detergentes sintéticos, soluciones, geles, nebulizadores, espumas, suspensiones, lociones, bastoncillos, champús o bases de lavado. Asimismo, pueden presentarse en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas, o vesículas lipídicas o polímeras e hidrogeles, que permiten una liberación controlada. Esta composición de vía tópica puede estar presente en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de emulsión.

Los compuestos se usan por vía tópica en una concentración de, por lo general, entre 0,001 y 10% en peso, preferiblemente de entre 0,01 y 2% en peso con respecto al peso total de la composición.

10 Los compuestos de fórmula (I) según la invención, así como sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, son también aplicables en el campo de la cosmética, en especial en la higiene del cuerpo y del cabello y, de manera más particular, están dirigidos a combatir o prevenir la piel grasa, el cabello grasa o el cuero cabelludo grasa.

15 Por lo tanto, un objeto de la invención es también el uso cosmético de una composición que comprende, en un vehículo fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula (I), opcionalmente en forma de una sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptables, para la higiene corporal o del cabello.

20 La composición cosmética según la invención que contiene, en un vehículo cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, puede presentarse especialmente en forma de crema, leche, loción, gel, ungüento, pomada, suspensión de microesferas o nanoesferas, o vesículas lipídicas o polímeras, toallitas impregnadas, soluciones, nebulizadores, espumas, bastoncillos, jabones, champús o bases de lavado.

La concentración de compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética es de entre 0,001 y 3% en peso con respecto al peso total de la composición.

25 Las composiciones farmacéuticas y cosméticas como las descritas anteriormente pueden contener, además, aditivos inertes o, incluso, aditivos farmacodinámicamente activos en lo que respecta a las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos y, en especial:

- agentes humectantes;
- agentes mejoradores del sabor;
- agentes conservantes tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- agentes estabilizadores;
- 30 – agentes reguladores de la humedad;
- agentes reguladores del pH;
- agentes modificadores de la presión osmótica;
- agentes emulsionantes;
- filtros UV-A y UV-B;
- 35 – antioxidantes tales como  $\alpha$ -tocoferol, butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa, ubiquinol o determinados agentes quelantes de metales;
- emolientes;
- agentes hidratantes tales como glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados, o urea;
- carotenoides y, en especial,  $\beta$ -caroteno;
- 40 –  $\alpha$ -hidroxiácidos y  $\alpha$ -cetoácidos o sus derivados tales como ácidos láctico, maleico, cítrico, glicólico, mandélico, tartárico, glicérico y ascórbico, y sus sales, amidas o ésteres, o  $\beta$ -hidroxiácidos o sus derivados tales como ácido salicílico, así como sus sales, amidas o ésteres.

45 Por supuesto, el experto en la técnica procurará seleccionar el o los posibles compuestos que se agreguen a estas composiciones de tal forma que las propiedades convenientemente asociadas de forma intrínseca con la presente invención no resulten afectadas o sustancialmente alteradas por la adición prevista.

Por lo general, además, las mismas preferencias que se han aplicado anteriormente para los compuestos de fórmula (I) son aplicables también, con los cambios pertinentes, a los medicamentos, composiciones cosméticas, farmacéuticas y composiciones de uso que emplean los compuestos de la invención.

5 A continuación, se ofrecen varios ejemplos de la preparación de compuestos activos de fórmula (I) según la invención, así como los resultados de la actividad biológica de tales compuestos.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

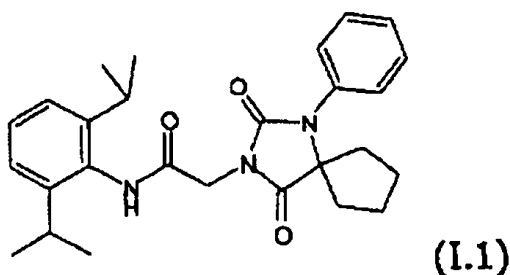
Ph = fenilo; Bn = bencilo; Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; iPr = isopropilo; tBu = terc-butilo; n-Pr = n-propilo; n-Bu = n-butilo; n-Pent = n-pentilo; n-Hex = n-hexilo; n-Hept = n-heptilo; n-Oct = n-octilo; n-Non = n-nonilo; m.p. = punto de fusión,

## 10 Procedimientos

### Ejemplo 1

N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il)acetamida, compuesto [I.1]

en donde Y = C(O); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclopentilo; R<sub>5</sub> = Ph



### 15 a. 2-cloro-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida

A una solución de 300 ml (1,59 mol) de 2,6-diisopropilfenilamina (producto de partida 1) en 1 l de diclorometano se agregan 222 ml (1,59 mol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y a continuación, se agregan, gota a gota, 127 ml (1,59 mol) de cloruro de cloroacetilo. Una vez terminada la adición, se retira el baño de hielo y el medio se agita durante 20 min. A continuación, se vierte sobre agua y se extrae con diclorometano. Se recogen las

20 fases orgánicas y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato sódico. Se evaporan los disolventes. El residuo se filtra sobre una torta de sílice (eluyente: diclorometano). Se evapora el filtrado y entonces se tritura en heptano. Se obtienen 345 g de 2-cloro-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida en forma de sólido blanco. Rendimiento: 85%; m.p. = 146-8°C.

### b. 1-fenilamino-ciclopentano-carbonitrilo

25 A una solución de 2,6 ml (29,4 mmol) de ciclopentanona (producto de partida 3) en 30 ml de ácido acético a 0°C se agregan 2,9 ml (31,8 mmol) de anilina (producto de partida 2). La solución se agita durante 15 min y se agregan 4 ml (30 mmol) de cianuro de trimetilsililo. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se vierte con cuidado sobre una solución helada de hidróxido de amonio, manteniendo al mismo tiempo el pH básico, y se extrae con diclorometano. Se recogen las fases orgánicas y se lavan con agua. Se secan

30 sobre sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y, entonces, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato etílico 90/10, en vol.). Se obtienen 5 g de 1-fenilamino-ciclopentano-carbonitrilo en forma de aceite de color pardo claro. Rendimiento: 91%.

### c. 1-fenilamino-ciclopentano-carboxilamida

35 Se disuelven 5 g (26,8 mmol) de 1-fenilamino-ciclopentano-carbonitrilo en 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas y, a continuación, se vierte con cuidado sobre hielo, el pH se ajusta a 7-8 con hidróxido sódico, y la mezcla se extrae con acetato etílico. Se recogen las fases orgánicas y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y, entonces, el residuo precipita en diclorometano y heptano. A continuación, se filtra y se seca. Se obtienen 4,6 g de 1-fenilamino-ciclopentano-carboxilamida en forma de sólido blanco. Rendimiento: 84%; m.p. = 159-61°C.

### 40 d. 1-fenil-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona

A una solución de 300 mg (1,47 mmol) de 1-fenilamino-ciclopentano-carboxilamida en 5 ml de tolueno se agregan 360 µl (1,76 mmol) de isocianato de diisopropilfenilo. El medio de reacción se agita a 200°C durante 80 min bajo irradiación de microondas en un reactor sellado. Se evapora el tolueno y el residuo se purifica sobre gel de sílice

(heptano y, a continuación, con un porcentaje creciente de acetato etílico). Se obtienen 130 mg de 1-fenil-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona en forma de sólido de color beige. Rendimiento: 38%.

e. N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il)acetamida

5 A una solución de 120 mg (0,52 mmol) de 1-fenil-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona y 145 mg (0,57 mmol) de 2-cloro-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida en 20 ml de dimetilformamida se agregan 80 mg (0,57 mmol) de carbonato de potasio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se vierte en agua y se extrae con acetato etílico. Se recogen las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. Se evaporan los disolventes. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano y, después, heptano/acetato etílico 80/20, en vol.). Se obtienen 120 mg de N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il)acetamida en forma de sólido blanco. Rendimiento: 51%, m.p. = 275-7°C. HPLC: 96,8%; masa = 447.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 Mz): 1,21 (s, 6H); 1,23 (s, 6H); 1,55 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,03-2,08 (m, 2H); 2,22-2,26 (m, 2H); 3,06-3,12 (m, 2H); 4,50 (s, 2H); 7,18-7,21 (m, 2H); 7,28-7,31 (m, 3H); 7,41-7,49 (m, 3H).

Ejemplos 2 a 4 y 6 a 63

15 La síntesis de los Ejemplos 2 a 4 y 6 a 63 se describe por medio de las tablas siguientes. Los compuestos se sintetizan usando el mismo procedimiento, sustituyendo los productos de partida 1, 2 y 3 de las etapas a y b del Ejemplo 1 con los productos mencionados en la tabla siguiente. Los rendimientos de estas síntesis son homogéneos para la familia de compuestos considerada.

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
2	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	anilina	ciclohexanona	245	1,21 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,58-1,73 (m, 6H); 1,99-2,11 (m, 4H); 3,06-3,11 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,18-7,33 (m, 5H); 7,39-7,48 (m, 3H),
3	N-ciclohexil-4-[2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetilamino]-3,5,N-trimetilbenzamida	4-amino-N-ciclohexil-3,5,N-trimetilbenzamida	anilina	ciclohexanona	177	-
4	4-[2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetilamino-3,5,N-trimetil-N-fenilbenzamida	4-amino-N-ciclohexil-3,5,N-trimetilbenzamida	anilina	ciclohexanona	242	1,64 (s, 6H); 1,98-2,22 (m, 10H); 3,47 (s, 3H); 4,47 (s, 2H); 6,84 (s, 2H); 7,05-7,06 (m, 2H); 1,14-7,25 (m, 5H); 7,44-7,48 (m, 3H); 8,15 (s, 1H),
6	2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida	2,6-diisopropilanilina	4-cloro-fenilamina	ciclohexanona	237	CDCl <sub>3</sub> : 0,93-1,07 (m, 1H); 1,11 (s, 6H); 1,13 (s, 6H); 1,45-1,58 (m, 5H); 1,89-2,01 (m, 4H); 2,96-3,03 (m, 2H); 4,37 (s, 2H); 7,04-7,11 (m, 4H); 7,16-7,23 (m, 1H); 7,32-7,36 (m, 2H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
7	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida	2,6-diisopropilanilina	4-fluoro-fenilamina	ciclohexanona	258	CDCl <sub>3</sub> : 0,95-1,1 (m, 1H); 1,22 (s, 6H); 1,24 (s, 6H); 1,34-2,67 (m, 5H); 1,98-2,19 (m, 4H); 3,05-3,10 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,13-7,34 (m, 7H),
8	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida	2,6-diisopropilanilina	p-anisidina	ciclohexanona	193	CDCl <sub>3</sub> : 0,99-1,02 (m, 1H); 1,20 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,56-1,68 (m, 5H); 1,96-2,09 (m, 4H); 3,05-3,12 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,46 (s, 2H); 6,96-6,98 (d, 2H, J = 6,9 Hz); 7,11-7,13 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 7,18-7,33 (m, 3H),
9	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.6]undec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	anilina	cicloheptanona	230	CDCl <sub>3</sub> : 1,20 (s, 6H); 1,21 (s, 6H); 1,28-1,39 (m, 4H); 1,55 (m, 2H); 1,75-1,80 (m, 2H); 2,05-2,11 (m, 2H); 2,17-2,23 (m, 2H); 3,05-3,12 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,18-7,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,27-7,31 (m, 4H); 7,33-7,46 (m, 3H),
10	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	p-toluidina	ciclohexanona	234	CDCl <sub>3</sub> : 0,99-1,02 (m, 1H); 1,20 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,60-1,72 (m, 5H); 1,96-2,10 (m, 4H); 2,41 (s, 3H); 3,05-3,10 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,07-7,09 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 7,16-7,20 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,23-7,33 (m, 3H),
11	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida	2,6-diisopropilanilina	3-fluoro-fenilamina	ciclohexanona	234	CDCl <sub>3</sub> : 1,21 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,55-1,75 (m, 4H); 2,0-2,2 (m, 6H); 3,09 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 6,95-7,45 (m, 7H),
12	2-[1-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida	2,6-diisopropilanilina	3-cloro-fenilamina	ciclohexanona	240	CDCl <sub>3</sub> : 1,16 (m, 6H); 1,18 (s, 6H); 1,58-1,70 (m, 1H); 2,0-2,2 (m, 6H); 3,09 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,12-7,44 (m, 7H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
13	2-(1-ciclopentil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida	2,6-diisopropilanilina	ciclopentilamina	ciclohexanona	257	CDCl <sub>3</sub> : 1,18 (m, 6H); 1,20 (s, 6H); 1,55-1,57 (m, 2H); 1,63-1,80 (m, 10H); 1,92 (m, 2H); 2,14-2,16 (m, 4H); 3,01-3,08 (m, 2H); 3,47-3,51 (m, 1H); 4,34 (s, 2H), 7,17-7,19 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,25-7,32 (m, 1H), 7,39 (s, 1H),
14	2-(1-ciclohexil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida	2,6-diisopropilanilina	ciclohexilamina	ciclohexanona	236	CDCl <sub>3</sub> : 1,18 (s, 6H); 1,20 (s, 6H); 1,25-1,30 (m, 4H); 1,64-1,87 (m, 12H); 2,09-2,12 (m, 2H); 2,29-2,32 (m, 2H); 2,93 (m, 1H); 3,01-3,06 (m, 2H); 4,34 (s, 2H); 7,11-7,19 (d, 2H, J - 8,8 Hz); 7,25-7,32 (m, 1H); 7,43 (s, 1H),
15	2-(1-cicloheptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida	2,6-diisopropilanilina	cicloheptilamina	ciclohexanona	248	CDCl <sub>3</sub> : 1,18 (s, 6H); 1,20 (s, 5H); 1,39-1,50 (m, 2H); 1,59-1,80 (m, 16H); 2,08 (m, 2H); 2,34-2,38 (m, 2H); 3,01-3,09 (m, 3H); 4,34 (s, 2H); 7,17-7,18 (d, 2H, J - 7,7 Hz); 7,25-7,32 (m, 1H); 7,44 (s, 1H),
16	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-m-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-diisopropilanilina	m-tolilamina	ciclohexanona	215	CDCl <sub>3</sub> : 1,21 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,58-1,68 (m, 4H); 1,97-2,10 (m, 6H); 2,38 (s, 3H); 3,06-3,11 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,0-7,03 (m, 2H); 7,18-7,37 (m, 5H),
17	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]acetamida	2,6-diisopropilanilina	4-fluoroanilina	ciclopentanona	268	1,15 (s, 6H); 1,17 (s, 6H); 1,46-1,50 (m, 2H); 1,79-1,81 (m, 2H); 1,95-1,98 (m, 2H); 2,15-1,20 (m, 2H); 3,00-3,05 (m, 2H); 4,43 (s, 2H); 7,08-7,15 (m, 4H); 7,19-7,28 (m, 3H),



Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
18	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-{1-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il}-acetamida	2,6-diisopropilanilina	3-metoxifenilamina	ciclohexanona	198	CDCl <sub>3</sub> : 1,12 (s, 6H); 1,14 (s, 6H); 1,53-1,60 (m, 6H); 1,89-2,02 (m, 4H); 2,97-3,02 (m, 2H); 3,74 (m, 3H); 4,38 (s, 2H); 6,64-6,73 (m, 2H); 6,85-6,95 (m, 1H); 7,09-7,30 (m, 4H),
19	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida	2,6-diisopropilanilina	2-fluorofenilamina	ciclohexanona	231	CDCl <sub>3</sub> : 1,20 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,55-1,68 (m, 6H); 2,04-2,09 (m, 4H); 3,05-3,12 (m, 2H); 4,49 (s, 2H); 7,18-7,33 (m, 7H),
20	2-[1-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	2-clorofenilamina	ciclohexanona	252	CDCl <sub>3</sub> : 1,21 (s, 6H); 1,23 (s, 6H); 1,70-2,23 (m, 4,50 (s, 2H); 5,32 (s, 1H); 7,18-7,20 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,26-7,31 (m, 2H); 7,37-7,42 (m, 2H); 7,56-7,58 (m, 1H),
21	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-o-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	o-tolilamina	ciclohexanona	238	CDCl <sub>3</sub> : 0,88-0,92 (t, 3H); 1,21 (s, 6H); 3,23 (s, 6H); 1,28-2,30 (m, 10H); 3,07-3,14 (m, 2H); 4,48-4,49 (d, 2H); 7,13-7,39 (m, 7H),
22	2-(1-bencil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida	2,6-diisopropilanilina	bencilamina	ciclohexanona	214	CDCl <sub>3</sub> : 1,20 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,58-1,65 (m, 5H); 1,71-1,76 (m, 3H); 2,02-2,05 (m, 2H); 3,05-3,12 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,18-7,20 (d, 2H, J - 7,7 Hz); 7,25-7,33 (m, 6H),
23	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenetil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	fenetilamina	ciclohexanona	225	CDCl <sub>3</sub> : 1,11 (s, 6H); 1,13 (s, 6H); 1,46-1,61 (m, 8H); 1,95-1,99 (m, 2H); 2,91-2,99 (m, 4H); 3,34-3,38 (m, 2H); 4,30 (s, 2H); 7,09-7,11 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,14-7,24 (m, 6H),
24	2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	4-clorofenilamina	ciclopentanona	270	-

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
25	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-propil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	propilamina	ciclohexanona	253	CDCl <sub>3</sub> : 0,93-0,97 (m, 3H); 1,19 (s, 6H); 1,20 (s, 6H); 1,65-1,73 (m, 6H); 1,78-1,81 (m, 2H); 2,08-2,12 (m, 2H); 3,01-3,08 (m, 2H); 3,19-3,23 (m, 2H); 4,37 (s, 2H); 7,17-7,18 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,24-7,32 (m, 1H),
26	2-(1-butil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	butilamina	ciclohexanona	241	CDCl <sub>3</sub> : 0,85-0,89 (t, 3H); 1,10 (s, 6H); 1,12 (s, 6H); 1,27-1,31 (m, 4H); 1,54-1,61 (m, 6H); 1,69-1,72 (m, 2H); 1,99-2,02 (m, 2H); 2,93-2,99 (m, 2H); 3,22-3,18 (m, 2H); 4,28 (s, 2H); 7,08-7,10 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,15-7,23 (m, 1H),
27	2-(1-ciclohexilmetil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	C-ciclohexilmetilamina	ciclohexanona	219	CDCl <sub>3</sub> : 0,81-0,81 (m, 2H); 1,09 (s, 6H); 1,11 (s, 6H); 1,06-1,15 (m, 4H); 1,57-1,73 (m, 13H); 1,99-2,02 (m, 2H); 2,92-3,00 (m, 4H); 4,29 (s, 2H); 7,08-7,10 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,15-7,23 (m, 1H),
28	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-isobutil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-diisopropilanilina	isobutilamina	ciclohexanona	233	DMSO: 0,85 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 1,06(s, 6H); 1,14 (s, 6H); 1,59-1,78 (m, 8H); 1,92-1,95 (m, 2H); 2,05-2,08 (m, 1H); 3,01-3,08 (m, 4H); 4,20 (s, 2H); 7,13-7,15 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,33-7,27 (m, 1H); 9,50 (s, 1H),
29	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-pentil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	pentilamina	ciclohexanona	200	DMSO 0,80-0-84 (t, 3H); 1,05 (s, 6H); 1,08 (s, 6H); 1,15-1,30 (m, 6H); 1,48-1,70 (m, 8H); 1,84-1,96 (m, 2H); 2,98-3,08 (m, 2H); 3,15-3,24 (m, 2H); 4,65 (s, 2H); 7,10-7,12 (d, 2H); 7,20-7,24 (m, 1H); 9,44 (s, 1H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
30	N-(2, 6-diisopropilfenil)-2-1-heptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro [4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-diisopropilanilina	heptilamina	ciclohexanona	208	CDCl <sub>3</sub> : 0,78-0,82 (t, 3H); 1,10 (s, 6H); 1,11 (s, 6H); 1,20-1,24 (m, 10H); 1,49-1,63 (m, 6H); 1,64-1,68 (m, 2H); 1,99-2,02 (m, 2H); 2,92-2,97 (m, 2H); 3,12-3,16 (m, 2H); 4,28 (s, 2H); 7,07-7,09 (d, 1H, J - 7,7 Hz); 7,15-7,22 (m, 2H),
31	2-(1-ciclopropilmetil-2,4-dioxo-1,3-diazapiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	C-ciclopropilmetilamina	ciclohexanona	240	CDCl <sub>3</sub> : 0,27-0,30 (m, 2H), 0,45-0,49 (m, 2H); 0,97-0,99 (m, 1H); 1,10 (s, 6H); 1,11 (s, 6H); 1,62-1,75 (m, 8H); 2,00-2,04 (m, 2H); 2,92-2,99 (m, 2H); 3,07-3,11 (m, 2H); 4,30 (m, 2H); 7,08-7,10 (d, 2H, J - 7,7 Hz); 7,15-7,23 (m, 1H),
32	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-(2,2-dimetilpropil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	2,2-dimetilpropilamina	ciclohexanona	250	DMSO: 0,93 (s, 9H); 1,06-1,07(d, 6H); 1,12-1,14 (d, 6H); 1,62-1,74 (m, 8H); 1,9-2,0 (m, 2H); 3,02 (m, 2H); 3,04-3,08 (m, 2H); 4,21 (s, 2H); 7,13-7,15 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,23-7,25 (m, 1H); 9,51 (s, 1H),
33	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il]-acetamida	2,6-diisopropilanilina	2-metoxifenilamina	ciclohexanona	229	CDCl <sub>3</sub> : 1,11 (s, 6H); 1,13 (s, 6H); 1,52-1,70 (m, 6H); 1,94-1,99 (m, 4H); 2,96-3,03 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,39 (m, 2H); 6,69-6,96 (m, 2H); 7,07-7,15 (m, 3H); 7,22-7,35 (m, 2H),
34	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4,4]non-3-il)acetamida	2,6-diisopropilanilina	p-tolilamina	ciclopentanona	278	DMSO: 1,08-1,09 (d, 6H); 1,13-1,14 (d, 6H); 1,37-1,41 (m, 2H); 1,65-1,69 (m, 2H); 1,97-2,07 (m, 4H); 2,35 (m, 3H); 3,04-3,11 (m, 2H); 4,31 (s, 2H); 7,15-7,17 (d, 2H, J - 7,6 Hz); 7,23-7,30 (m, 5H); 9,55 (m, 1H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
35	N-(2, 6-diisopropilfenil)-2-(1-hexil-2, 4-dioxo-1, 3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-diisopropilanilina	hexilamina	ciclohexanona	205	DMSO: 0,85-0,88 (t, 3H); 1,06-1,08 (d, 6H); 1,12-1,14 (d, 6H); 1,27-1,29 (m, 6h); 1,5-1,67 (m, 10H); 1,85-2,0 (m, 2H); 3,04-3,07 (m, 2H); 3,16-3,18 (m, 2H); 4,19 (s, 2H); 7,13-7,15 (d, 1H, J - 7,6 Hz); 7,23-7,25 (m, 2H); 9,50 (s, 1H),
36	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida	2,6-diisopropilanilina	4-etilfenilamina	ciclohexanona	221	CDCl <sub>3</sub> : 1,21 (s, 6H); 1,23 (s, 6H); 1,27-1,31 (t, 3H); 1,53-1,69 (m, 6H); 1,97-2,11 (m, 4H); 2,69-2,75 (m, 2H); 3,06-3,11 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 7,10-7,14 (m, 2H); 7,19-7,21 (d, 2H, J - 7,7 Hz); 7,25-7,34 (m, 3H)
37	N-(2, 6-diisopropilfenil)-2-(1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il)acetamida	2,6-diisopropilanilina	4-etilfenilamina	ciclopentanona	246	CDCl <sub>3</sub> : 1,22 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,26-1,29 (t, 3H); 1,52-1,54 (m, 2H); 1,83-1,85 (m, 2H); 2,04-2,07 (m, 2H); 2,18-2,22 (m, 2H); 2,67-2,73 (m, 2H); 3,07-3,10 (m, 2H); 4,49 (s, 2H); 7,16-7,20 (m, 4H); 7,25-7,35 (m, 3H),
38	2-[1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilanilina	4-butilfenilamina	ciclohexanona	220	CDCl <sub>3</sub> : 0,94-0,97 (t, 3H); 1,21 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,37-1,41 (m, 2H); 1,61-1,65 (m, 8H); 1,96-2,10 (m, 4H); 2,64-2,69 (m, 2H); 3,05-3,12 (m, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,08-7,12 (m, 2H); 7,18-7,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,23-7,33 (m, 4H),
39	2-(4,4-dietil-2,5-dioxo-3-p-tolil-imidazolidin-1-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2, 6-diisopropilanilina	p-tolilamina	pentan-3-ona	174	DMSO: 0,79-0,83 (t, 6H); 1,06-1,07 (d, 6H); 1,12-1,14 (d, 6H); 1,58-1,67 (m, 2H); 1,73-1,80 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 3,06-3,12 (m, 2H); 4,36 (m, 2H); 7,13-7,15 (d, 2H, J - 7,8 Hz); 7,18-7,28 (m, 5H); 9,62 (s, 1H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
40	2-[1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilfenilamina	4-butilfenilamina	ciclopentanona	228	DMSO: 0,88-0,91 (t, 3H); 1,09 (s, 6H); 1,11 (s, 6H); 1,28-1,38 (m, 4H); 1,55-1,66 (m, 4H); 1,96-2,03 (4H); 2,59-2,62 (m, 2H); 3,02-3,08 (m, 2H); 4,30 (s, 2H); 7,13-7,15 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,18-7,30 (m, 5H); 9,53 (s, 1H),
41	2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilfenilamina	4-benciloxifenilamina	ciclopentanona	232	DMSO: 1,10 (s, 6H); 1,13 (s, 6H); 1,35-1,45 (m, 2H); 1,65-1,75 (m, 2H); 1,95-2,10 (m, 4H); 3,05-3,15 (m, 2H); 4,31 (s, 2H); 5,14 (s, 2H); 7,10-7,12 (d, 2H, J - 9,0 Hz); 7,15-7,17 (d, 2H, J = 7,6 Hz); 7,27-7,30 (m, 3H); 7,30-7,42 (m, 3H); 7,47 (m, 2H); 9,5 (s, 1H),
42	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-(4-hidroximetilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-diisopropilfenilamina	(4-aminofenil)-metanol	ciclohexanona	230	1,21 (s, 6H); 1,23 (s, 6H); 1,58-1,67 (m, 6H); 2,00-2,10 (m, 4H); 3,06-3,11 (m, 2H); 4,46 (s, 2H); 4,74-4,78 (t, 2H); 7,19-7,34 (m, 5H); 7,45-7,49 (m, 2H),
43	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-nonil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-diisopropilfenilamina	nonilamina	ciclohexanona	183	DMSO: 0,85-0,88 (t, 3H); 1,08 (s, 6H); 1,14 (s, 6H); 1,25 (m, 12H); 1,54-1,73 (m, 10H); 1,90-1,93 (m, 2H); 3,05-3,08 (m, 2H); 3,16-3,20 (m, 2H); 4,19 (s, 2H); 7,14-7,15 (d, 2H, J = 7,6 Hz); 7,23-7,27 (m, 1H); 9,49 (s, 1H),
44	N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-octil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il)-acetamida	2,6-diisopropilfenilamina	octilamina	ciclohexanona	202	DMSO: 0,85-0,88 (t, 3H); 1,08 (s, 6H); 1,14 (s, 6H); 1,27 (m, 10H); 1,54-1,76 (m, 10H); 1,90-1,93 (m, 2H); 3,03-3,10 (m, 2H); 3,16-3,20 (m, 2H); 4,19 (s, 2H); 7,14-7,15 (d, 2H, J - 7,6 Hz); 7,23-7,27 (m, 1H); 9,49 (s, 1H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
45	2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,4,6-trimetilfenil)acetamida	2,4,6-trimetilfenilamina	p-tolilamina	ciclohexanona	266	DMSO: 0,8-1,0 (m, 1H); 1,39-1,45 (m, 2H); 1,55 (m, 3H); 1,87-1,97 (m, 4H); 2,08 (s, 6H); 2,21 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 4,26 (s, 2H); 6,86 (s, 2H); 7,11-7,13 (d, 2H, J - 8,1 Hz); 7,27-7,29 (d, 2H, J - 8,03 Hz); 9,47 (s, 1H),
46	N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2-cloro-6-metilfenilamina	p-tolilamina	ciclohexanona	244	DMSO: 0,91-0,96 (m, 1H); 1,39-1,45 (m, 2H); 1,55 (m, 3H); 1,84-1,97 (m, 4H); 2,16 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 4,29 (s, 2H); 7,11-7,13 (d, 2H, J - 8 Hz); 7,19-7,21 (m, 2H); 7,22-7,35 (m, 3H); 9,91 (s, 1H),
47	2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2-isopropil-6-metilfenil)acetamida	2-isopropil-6-metilfenilamina	p-tolilamina	ciclohexanona	195	DMSO: 0,87-0,94 (m, 1H); 1,09 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 1,39-1,45 (m, 2H); 1,52-1,55 (m, 3H); 1,85-1,98 (m, 4H); 2,11 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,05-3,10 (m, 1H); 4,28 (s, 2H); 7,05-7,07 (m, 1H); 7,11-7,19 (m, 4H); 7,21-7,29 (m, 2H); 9,54 (s, 1H),
48	N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-dietilfenilamina	p-tolilamina	ciclohexanona	214	DMSO: 0,85 -1,0 (m, 1H); 1,08-1,12 (t, 6H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,54-1,57 (m, 3H); 1,90-1,99 (m, 4H); 2,36 (m, 3H); 2,47-2,53 (m, 4H); 4,29 (s, 2H); 7,09-7,22 (m, 5H); 7,29-7,31 (d, 2H, J = 8 Hz); 9,56 (m, 1H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
49	N-(2,6-dietil-4-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-dietil-4-metilfenilamina	p-tolilamina	ciclohexanona	223	DMSO: 0,91-0,94 (m, 1H); 1,05-1,09 (t, 6H); 1,39-1,45 (m, 2H); 1,50-1,55 (3H); 1,84-1,97 (4H); 2,25 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,41-2,50 (m, 4H); 4,25 (s, 2H); 6,89 (s, 2H); 7,11-7,13 (d, 2H, J - 6,5 Hz); 7,27-7,29 (d, 2H, J - 7Hz),
50	N-(2-cloro-4,6-dimetilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2-cloro-4,6-dimetilfenilamina	p-tolilamina	ciclohexanona	248	DMSO: 0,91-0,96 (m, 1H); 1,39-1,45 (m, 2H); 1,55 (m, 3H); 1,84-1,97 (m, 4H); 2,11 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,34 (m, 3H); 4,27 (s, 2H); 7,04 (s, 1H); 7,11-7,17 (m, 3H); 7,27-7,29 (d, 2H, J - 6 Hz); 9,80 (s, 1H),
51	N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2,6-dietilfenilamina	fenetilamina	ciclohexanona	178	DMSO: 1,08-1,11 (m, 6H); 1,17-1,24 (m, 1H); 1,53-1,68 (m, 7H); 1,85-1,88 (m, 2H); 2,47-2,52 (m, 4H); 2,85-2,89 (m, 2H); 3,33-3,42 (m, 2H); 4,21 (s, 2H); 7,08-7,09 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,16-7,32 (m, 6H); 9,53 (s, 1H),
52	N-(2-bromo-4,6-dimetilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2-bromo-4,6-dimetilfenilamina	p-tolilamina	ciclohexanona	245	DMSO: 0,91-0,94 (m, 1H); 1,39-1,43 (m, 2H); 1,46-1,55 (m, 3H); 1,84-1,97 (m, 4H); 2,11 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,26 (s, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,12-7,14 (d, 2H, J - 8,2 Hz); 7,27-7,29 (d, 2H, J - 8 Hz); 7,33 (s, 1H); 9,81 (s, 1H),
53	N-(2-terc-butil-6-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida	2-terc-butil-6-metilfenilamina	p-tolilamina	ciclohexanona	120	DMSO: 0,9-1,0 (m, 1H); 1,29 (s, 9H); 1,42-2,54 (m, 5H); 1,93 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 4,28 (s, 2H); 7,11-7,13 (s, 4H); 7,21-7,23 (s, 1H); 7,27-7,29 (m, 2H); 9,45 (s, 1H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
54	N-(2,5-dietilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il]acetamida	2,6-dietilfenilamina	4-etilfenilamina	ciclohexanona	188	DMSO: 0,94 (m, 1H); 1,07-1,10 (t, 6H); 1,20-1,23 (t, 3H); 1,39-1,42 (m, 2H); 1,55 (m, 3H); 1,88-1,98 (m, 4H); 2,46-2,52 (m, 4H); 2,62-2,66 (m, 2H); 4,28 (s, 2H); 7,08-7,10 (d, 2H, J - 7,5 Hz); 7,14-7,20 (m, 3H); 7,31-7,33 (d, 2H, J - 8,05 Hz); 9,54 (s, 1H),
55	N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-propil-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il)acetamida	2,6-dietilfenilamina	propilamina	ciclohexanona	222	DMSO: 0,83-0,87 (t, 3H); 1,06-1,09 (t, 6H); 1,17-1,21 (m, 1H); 1,52-1,75 (m, 9H); 1,88-1,91 (m, 2H); 2,44-2,50 (m, 4H); 3,12-3,16 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 7,05-7,08 (d, 2H, J - 7,6 Hz); 1,15-7,18 (m, 1H); 9,50 (s, 1H),
56	2-(1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il)-N-(2,6-dietilfenil)acetamida	2,6-dietilfenilamina	4-butilfenilamina	ciclohexanona	171	DMSO: 0,89-0,93 (t, 3H); 1,07-1,11 (t, 6H); 1,31-1,59 (m, 10H); 1,88-1,97 (m, 4H); 2,16-2,52 (m, 4H); 2,60-2,64 (m, 2H); 4,28 (s, 2H); 7,08-7,22 (m, 5H); 7,29-7,31 (d, 2H, J - 8,1 Hz); 9,54 (s, 1H),
57	N-(2,6-dietilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-3-il]acetamida	2,6-dietilfenilamina	4-etilfenilamina	ciclopentanona	191	DMSO: 1,06-1,10 (m, 6H); 1,17-1,22 (m, 3H); 1,37-1,38 (m, 2H); 1,66-1,67 (m, 2H); 1,98-2,03 (m, 4H); 2,46-2,52 (m, 4H); 2,64-2,65 (m, 2H); 4,30 (s, 2H); 7,08-7,10 (d, 2H, J - 7,5 Hz); 7,15-7,26 (m, 3H); 7,30-7,32 (d, 2H, J - 8,2 Hz); 9,55 (s, 1H),



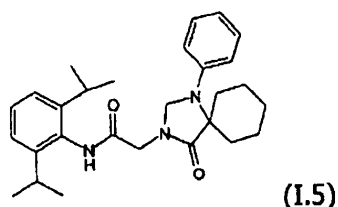
Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
58	N-(2,6-dietilfenil)-2-(1-heptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il)-acetamida	2,6-dietilfenilamina	heptilamina	ciclohexanona	126	DMSO: 0,83-0,87 (t, 3H); 1,05-1,09 (t, 6H); 1,17-1,25 (m, 9H); 1,52-1,91 (m, 11H); 2,44-2,50 (m, 4H); 3,14-3-18 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 7,05-7,08 (d, 2H, J - 7,5 Hz); 7,14-7,18 (m, 1H); 9,50 (s, 1H),
59	N-(2,6-dietilfenil)-2-(1-isobutil-2,4-dioxo-1,3-diazospiro[4,5]dec-3-il)-acetamida	2,6-dietilfenilamina	isobutilamina	ciclohexanona	209	DMSO: 0,84-0,86 (t, 6H); 1,05-1,09 (t, 6H); 1,17-1,21 (m, 1H); 1,58-1,76 (m, 7H); 1,87-1,92 (m, 2H); 2,04-2,05 (m, 1H); 2,44-2,50 (m, 4H); 3,00-3,02 (m, 2H); 4,18 (s, 2H); 7,06-7,08 (d, 2H, J - 7,5 Hz); 7,14-7,19 (m, 1H); 9,50 (s, 1H),
60	2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida	2,6-diisopropilamina	4-benciloxifenilamina	ciclohexanona	118	DMSO: 1,08 (s, 6H); 1,11 (s, 6H); 1,15-1,55 (m, 6H); 1,88-2,08 (m, 4H); 3,03-3,08 (m, 2H); 4,27 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 7,09-7,18 (m, 6H); 7,23-7,25 (m, 2H); 7,34-7,42 (m, 4H); 7,46-7,48 (d, 2H, J - 7,8 Hz); 9,52 (s, 1H),
61	2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-3-il]-N-(2,6-dietilfenil)acetamida	2,6-dietilfenilamina	4-clorofenilamina	ciclopentanona	218	DMSO: 1,06-1,10 (t, 6H); 1,41-1,43 (m, 2H); 1,66-1,68 (m, 2H); 1,94-2,09 (m, 4H); 2,45-2,51 (m, 4H); 1,30 (m, 2H); 7,07-7,09 (d, 2H, J - 7,56 Hz); 7,16-7,20 (m, 1H); 7,40-7,42 (d, 2H, J - 8,63 Hz); 7,54-7,56 (d, 2H, J - 8,61 Hz); 9,55 (s, 1H),

Ej.	NOMBRE IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Producto de partida 3	M.p. (°C)	RMN
62	2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il]-N-(2,6-dietilfenil)acetamida	2,6-dietilfenilamina	4-benciloxifenilamina	ciclohexanona	184	DMSO: 0,9 (m, 1H); 1,08-1,12 (t, 6H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,54-1,57 (m, 3H); 1,89-1,98 (m, 4H); 2,47-2,53 (m, 4H); 4,29 (s, 2H); 7,09-7,13 (m, 4H); 7,17-7,20 (m, 3H); 7,36-7,45 (m, 3H); 7,48-7,50 (n, 2H); 9,55 (s, 1H),
63	2-(1-bencil-2,4-dioxo-2-(1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il)-N-(2,6-dietilfenil)acetamida	2,6-dietilfenilamina	bencilamina	ciclohexanona	179	DMSO: 1,07-1,10 (t, 6H); 1,13-1,18 (m, 1H); 1,52-1,68 (m, 4H); 1,84-1,87 (m, 2H); 2,46-2,52 (m, 4H); 4,26 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 7,08-7,10 (d, 2H, J - 7,54 Hz); 7,16-7,24 (m, 2H); 7,27-7,31 (m, 4H); 9,56 (s, 1H),

## Ejemplo 5

N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(4-oxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida, compuesto [I.5]

en donde Y = CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí para formar un ciclohexilo; R<sub>5</sub> = Ph



## 5 a/ 1-fenilamino-ciclohexano-carbonitrilo

A una solución de 1,3 ml (12,5 mmol) de ciclohexanona en 20 ml de ácido acético a 0°C se agregan 1,4 ml (15,3 mmol) de anilina. La solución se agita durante 10 min y se agregan 1,9 ml (14,2 mmol) de cianuro de trimetilsililo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se vierte con cuidado sobre una solución helada de hidróxido de amonio, manteniendo el pH básico, y se extrae con diclorometano. Se recogen las fases orgánicas y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato sódico. El residuo precipita en diclorometano y heptano. El sólido se filtra y se seca. Se obtienen 2,2 g de 1-fenilamino-ciclohexano-carbonitrilo en forma de cristales blanquecinos. Rendimiento: 88%, m.p. = 67-9°C.

10

## b/ 1-fenilamino-ciclohexano-carboxilamida

En 30 ml de ácido sulfúrico concentrado se disuelven 5 g (25 mmol) de 1-fenilamino-ciclohexano-carbonitrilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación, se vierte con cuidado sobre hielo y el pH se lleva a 7-8 con hidróxido sódico y la mezcla se extrae con acetato etílico. Se recogen las fases orgánicas y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y el residuo precipita en diclorometano y heptano. A continuación, se filtra y se seca. Se obtienen 5,13 g de 1-fenilamino-ciclohexano-carboxilamida en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 94%, m.p. = 145-7°C.

15

## 20 c/ 1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-4-ona

En 10 ml de metanol se disuelven 300 mg (1,37 mmol) de 1-fenilamino-ciclohexano-carboxilamida. Se agregan 3 ml de formaldehído y una cantidad catalítica de APTS. El medio de reacción se calienta a 100°C con microondas durante 30 min. Se evapora el disolvente y el residuo se recoge con diclorometano y se lava con agua. Se recogen las fases orgánicas y se secan, entonces, sobre sulfato sódico. Se evaporan los disolventes. El residuo se

cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato etílico 80/20, en vol.). Se obtienen 50 mg de 1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco. Rendimiento: 18%, m.p. = 193-5°C.

d/ N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(4-oxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida

5 A una solución de 120 mg (0,52 mmol) de 1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-4-ona y 132 mg (0,52 mmol) de 2-cloro-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida (descrita en el Ejemplo 1a) en 20 ml de metil-etil-cetona se agregan 72 mg (0,52 mmol) de carbonato de potasio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y, seguidamente, durante 6 horas a reflujo. Entonces, el medio se filtra y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano y, luego, heptano/acetato etílico 50/5=, en vol.). Se obtienen 135 mg de N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(4-oxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida en forma de sólido blanco. Rendimiento: 58%, m.p.: = 251-3°C.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mz): 1,20 (s, 12H); 1,36-1,37 (m, 1H); 1,71-1,74 (m, 2H); 1,81-1,84 (m, 2H); 2,09-2,14 (m, 2H); 2,25-2,28 (m, 2H); 3,03-3,05 (m, 2H); 4,26-4,27 (d, 2H); 4,90-4,91 (d, 2H); 6,97 (s, 3H); 7,19-7,20 (m, 2H); 7,33 (m, 3H); 7,84 (s, 1H).

Ejemplo 64: Ensayos biológicos

15 Los compuestos de fórmula (I) según la invención se han sometido a un ensayo que permite evaluar su acción inhibitoria frente a la enzima ACAT-1, que se inspira en la publicación siguiente: "Identification of ACAT1 and ACAT2-specific inhibitors using a novel, cell-based fluorescence assay: individual ACAT uniqueness", *J. Lipid Res.* (2004) vol. 45, páginas 378-386.

20 El principio de este ensayo se basa en el empleo de colesterol NBD, un análogo del colesterol cuya fluorescencia depende de su entorno. Cuando está presente en un ambiente polar, es débilmente fluorescente, si bien en un ambiente no polar es intensamente fluorescente. El colesterol NBD libre se localiza en las membranas celulares y, en este entorno polar, es débilmente fluorescente. Cuando la ACAT esterifica el colesterol NBD, el éster del colesterol NBD se localiza en la gotitas lipídicas no polares y, en tal caso, es intensamente fluorescente.

25 Se aplica el método siguiente: Se incuban células HepG2 en presencia de colesterol NBD (1 µg/ml) y del compuesto de fórmula (I) que se va a analizar en placas de 96 pocillos, de color negro con una base transparente, a una concentración de 30.000 células por pocillo. Después de incubar a 37°C durante 6 horas bajo CO<sub>2</sub> al 5%, el medio se retira por inversión y las células se lavan con 2 veces 100 µl de PBS. Después de agregar 50 µl de tampón de lisis (NaPO<sub>4</sub> 10 mM, Igepal 1%), las placas se agitan durante 5 min y se analiza su fluorescencia (excitación 490 nm, emisión 540 nm) en un aparato FUSION (Perkin-Elmer). A modo de ilustración, se obtienen una CI<sub>50</sub> de 3,2 nM para el compuesto (I.1), una CI<sub>50</sub> de 0,8 nM para el compuesto (I.7), una CI<sub>50</sub> de 0,2 nM para el compuesto (I.10), una CI<sub>50</sub> de 4,8 nM para el compuesto (I.14), una CI<sub>50</sub> de 5,6 nM para el compuesto (I.23), una CI<sub>50</sub> de 2,5 nM para el compuesto (I.26), una CI<sub>50</sub> de 0,7 nM para el compuesto (I.39), una CI<sub>50</sub> de 5,1 nM para el compuesto (I.46), una CI<sub>50</sub> de 5,3 nM para el compuesto (I.52) y una CI<sub>50</sub> de 2,7 nM para el compuesto (I.61).

Ejemplo 65: Formulaciones

A continuación, se ofrecen diversas formulaciones reales, basadas en compuestos según la invención.

### 35 A - VÍA ORAL

#### (a) Comprimido de 0,2 g

-	Compuesto (I.3)	0,01 g
-	Almidón	0,114 g
-	Fosfato dicálcico	0,020 g
-	Sílice	0,020 g
-	Lactosa	0,030 g
-	Talco	0,010 g
-	Estearato de magnesio	0,005 g

#### (b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml

-	Compuesto (I.1)	0,001 g
---	-----------------	---------

## ES 2 424 659 T3

–	Glicerol	0,500 g
–	Sorbitol al 70%	0,500 g
–	Sacarinato sódico	0,010 g
–	para-hidroxibenzoato metílico	0,040 g
–	Aroma	c.s.
–	Agua purificada	c.s.p 5 ml

### B - VÍA TÓPICA

#### (a) Ungüento

–	Compuesto (I.2)	0,300 g
–	Vaselina blanca codex	c.s.p 100 g

#### (d) Loción

–	Compuesto (I.4)	0,100 g
–	Polietilenglicol (PEG 400)	69,900 g
–	Etanol al 95%	30,000 g

#### (e) Ungüento hidrófobo

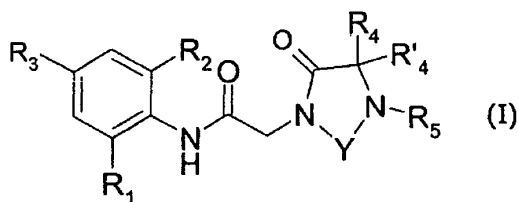
–	Compuesto (I.1)	0,300 g
–	Miristato de isopropilo	36,400 g
–	Aceite de silicona	36,400 g
("Rhodorsil 47 V 300")		
–	Cera de abejas	13,600 g
–	Aceite de silicona	c.s.p 100 g
("Abil 300.000 cst")		

#### (f) Crema de aceite no iónico en agua

–	Compuesto (I.2)	1,000 g
–	Alcohol cetílico	4,000 g
–	Monoestearato de glicerol	2,500 g
–	Estearato de PEG 50	2,500 g
–	Manteca de karité	9,200 g
–	Propilenglicol	2,000 g
–	para-hidroxibenzoato metílico	0,075 g
–	para-hidroxibenzoato propílico	0,075 g
–	Agua desmineralizada estéril	c.s.p 100 g

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



caracterizados por que:

- 5
- Y significa C(O),
  - R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son idénticos y significan un resto isopropilo o un resto etilo,
  - R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno,
  - R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> están unidos entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo ciclopentilo o ciclohexilo,
- 10
- R<sub>5</sub> significa un grupo seleccionado entre:
  - un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido en posición meta o para con un átomo de cloro o flúor, o con un grupo metilo o metoxi,
- 15
- un grupo sec-butilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, un grupo n-butilo sustituido en la posición 4 con tres átomos de flúor, un grupo n-propilo sustituido en la posición 3 con tres átomos de flúor, un grupo n-butilo sustituido en la posición 3 con tres átomos de flúor, un grupo n-butilo sustituido en la posición 4 con un grupo hidroxilo, o un grupo n-propilo sustituido en la posición 3 con un grupo hidroxilo,
  - un grupo -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,
- 20
- un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar en el que n es igual a 1 o 2, y Ar significa un grupo fenilo no sustituido o fenilo monosustituido, preferiblemente en posición meta o para, con un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi, o un átomo de flúor,

así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, y sus confórmers y rotámeros.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados por que R<sub>5</sub> significa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido, en la posición meta o para, con un átomo de cloro o flúor, o con un grupo metilo o metoxi.

25 3. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados entre los compuestos siguientes, sus sales, solvatos, hidratos, confórmers y rotámeros farmacéuticamente aceptables:

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il)acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
  - N-ciclohexil-4-[2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetilamino]-3,5,N-trimetilbenzamida,
- 30
- 4-[2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetilamino]-3,5,N-trimetil-N-fenilbenzamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(4-oxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
  - 2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
- 35
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.6]undec-3-il)acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
- 2-[1-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- 2-(1-ciclopentil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- 2-(1-ciclohexil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- 5 – 2-(1-cicloheptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-m-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
- 10 – 2-[1-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-o-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- 2-(1-bencil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- 2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- 15 – N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-propil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- 2-(1-butil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida,
- 2-(1-ciclohexilmetil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-isobutil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-pentil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- 20 – N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-heptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- 2-(1-ciclopropilmetil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2,2-dimetilpropil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il)-acetamida,
- 25 – N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-hexil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-acetamida,
- 2-[1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- 2-(4,4-dietil-2,5-dioxo-3-p-tolilimidazolidin-1-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida,
- 30 – 2-[1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- 2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-hidroximetilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-nonil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(1-oktil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- 35 – 2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-acetamida,

- N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- 2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2-isopropil-6-metilfenil)-acetamida,
- N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- N-(2,6-dietil-4-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- 5 – N-(2-cloro-4,6-dimetilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- N-(2-bromo-4,6-dimetilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- N-(2-terc-butil-6-metilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-acetamida,
- N-(2,6-dietilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
- 10 – N-(2,6-dietilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-propil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- 2-[1-(4-butilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-dietilfenil)-acetamida,
- N-(2,6-dietilfenil)-2-[1-(4-etilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-acetamida,
- N-(2,6-dietilfenil)-2-(1-heptil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- N-(2,6-dietilfenil)-2-(1-isobutil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)acetamida,
- 15 – 2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida,
- 2-[1-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-il]-N-(2,6-dietilfenil)-acetamida,
- 2-[1-(4-benciloxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-dietilfenil)-acetamida,
- 2-(1-bencil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-N-(2,6-dietilfenil)acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(4-trifluorometilfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida,
- 20 – N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(2-trifluorometilfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida,
- 2-[1-(4-difluorometoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-di-isopropilfenil)acetamida,
- 2-[1-(4-trifluorometoxifenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-di-isopropilfenil)acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3,4-dimetilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
- 25 – N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2,4-dimetilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro-[4.5]dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida,
- 30 – N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-cloro-3-metilfenil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]-dec-3-il]acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(3-fenoxifenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,5-dioxo-4,4-dipropil-3-p-tolilimidazolidin-1-il)-acetamida,
- 2-(4,4-dibutil-2,5-dioxo-3-p-tolilimidazolidin-1-il)-N-(2,6-diisopropilfenil)-acetamida,
- 35 – N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,3-diazaspiro-[4.5]-dec-3-il]acetamida,

- N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(4,4,4-trifluoropropil)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-hidroxipropil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-hidroxibutil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
  - 5 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(4-trifluorometilbencil)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-metilbencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
  - 10 - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(3-trifluorometilbencil)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-metilbencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(2-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
  - N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[2,4-dioxo-1-(2-trifluorometilbencil)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]acetamida,
4. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, como medicamentos.
- 15 5. Composición farmacéutica que comprende, en un vehículo fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3.
6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada por que la concentración de compuesto(s) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 es entre 0,001 y 10% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 20 7. Composición según la reivindicación 5, caracterizada por que la concentración de compuesto(s) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 es entre 0,01 y 2% en peso, con respecto al peso total de la composición.
8. Composición cosmética, caracterizada por que comprende, en un vehículo fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
9. Composición según la reivindicación 8, caracterizada por que la concentración de compuesto(s) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 es entre 0,001 y 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 25 10. Composición según una de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizada por que se presenta en una forma apropiada para la aplicación tópica.
11. Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que se presenta en forma de crema, leche, loción, gel, ungüento, pomada, suspensiones de microesferas o nanoesferas, o vesículas lipídicas o polímeras, toallitas impregnadas, soluciones, nebulizadores, espumas, bastoncillos, jabones, champús o bases de lavado.
- 30 12. Uso cosmético de una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 para la higiene corporal o del cabello.
- 35 13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar trastornos de las glándulas sebáceas tales como hiperseborrea, acné, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, rosácea, rosácea ocular, blefaritis, meibomitis, chalación, ojo seco, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, hipercolesterolemia, arteriosclerosis y enfermedad de Alzheimer.
14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para tratar el acné.