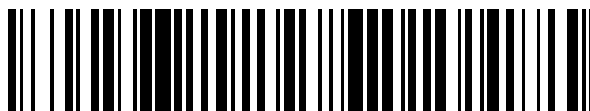


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 119**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2010 E 10718183 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2430023**

54 Título: **Espiroderivados azacíclicos como inhibidores de la HSL**

30 Prioridad:

12.05.2009 EP 09160026

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

24.03.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ACKERMANN, JEAN;
CONTE, AURELIA;
HUNZIKER, DANIEL;
NEIDHART, WERNER;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
SCHULZ-GASCH, TANJA y
WERTHEIMER, STANLEY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 450 119 T3

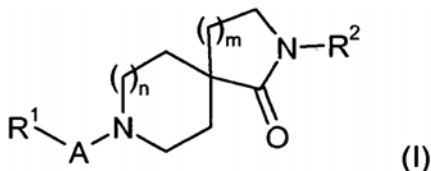
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Espiroderivados azacíclicos como inhibidores de la HSL

5 La presente invención se relaciona con nuevos derivados azacíclicos que son útiles como inhibidores de la HSL.

En particular, la invención se relaciona con compuestos con la fórmula (I)



10 en la que

m es 1 o 2;

15 n es cero, 1 o 2, en la que, en caso que n sea cero, m es 1;

A es $-S(O)_2-$ o carbonilo;

20 R^1 es alquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilocicloalquilo, hidroxicicloalquilalquilo, (cicloalquil)(hidroxi)alquilo, (cicloalquil)(alcoxi)alquilo, alcoxilocicloalquilalquilo, hidroxicicloalquilo, cicloalcoxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxialquilo, feniloxialquilo, dihidrofuranilidenmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, $-NR^4R^5$, acepanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, piridinalquilo, piridacinilo, piridacinilalquilo, piracinilo, piracinilalquilo, pirimidilo, pirimidilalquilo, fenilo, fenilalquilo, piperidinilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, pirazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, oxazolilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiazolilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinalquilo sustituido, piridacinilo sustituido, piridacinilalquilo sustituido, piracinilo sustituido, piracinilalquilo sustituido, pirimidilo sustituido, pirimidilalquilo sustituido, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en la que el piperidinilo sustituido, el pirrolidinilo sustituido, el pirazolilo sustituido, el imidazolilo sustituido, el isoxazolilo sustituido, el oxazolilo sustituido, el tiofenilo sustituido, el tiazolilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridinalquilo sustituido, el piridacinilo sustituido, el piridacinilalquilo sustituido, el piracinilo sustituido, el piracinilalquilo sustituido, el pirimidilo sustituido, el pirimidilalquilo sustituido, el fenilo sustituido o el fenilalquilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo, feniloxilo, alquilfeniloxilo, alquilsulfonilo, oxopirrolidinilo, alcoxicarbonilo, benciloxilo y $-NR^6R^7$;

35 R^2 es imidazolilo, imidazolilalquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridacinilo, piridacinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, alquilindazolilo, alquilbenzotiazolilo, difluorobenzo[1,3]dioxolilo, pirimidilo, pirimidilalquilo, piracinilo, piracinilalquilo, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridacinilo sustituido, piridacinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, pirimidilo sustituido, pirimidilalquilo sustituido, piracinilo sustituido o piracinilalquilo sustituido, en la que el imidazolilo sustituido, el imidazolilalquilo sustituido, el fenilo sustituido, el fenilalquilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridinilalquilo sustituido, el piridacinilo sustituido, el piridacinilalquilo sustituido, el pirazolilo sustituido, el pirazolilalquilo sustituido, el pirimidilo sustituido, el pirimidilalquilo sustituido, el piracinilo sustituido y el piracinilalquilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un halógeno, haloalcoxilo, alcoxilo, hidroxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxilo, alquilsulfanilo, cicloalquilsulfoniloxilo, cicloalcoxilo, alquenilo, cicloalquilalcoxilo, alcoxialcoxilo, tetrahidrofuraniloxilo, piridiniloxilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquiloxazodiazolilalquilo, haloalquiloxazodiazolilalquilo, alcoxialquenilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, haloalquilhidroxialquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxioxetanilo, fluorooxetanilo e hidroxicicloalquilo;

uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, fenilo, alquilfenilo, haloalcoxfenilo, fenilalquilo, halofenilo, halofenilalquilo, haloalquilfenilo o piridinilalquilo;

55 uno de R^6 y R^7 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o hidroxialquilo y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o hidroxialquilo;

o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

60 El papel fisiológico principal del tejido adiposo blanco (TAB) es el suministro de energía cuando ésta es necesaria en otros tejidos. En los mamíferos, el tejido adiposo blanco es el principal almacén de energía y acumula reservas de

combustible en forma de triacilglicerol (TAG) durante los momentos de exceso de energía (Wang M. et al., Chem. Biol., 2006, 13, 1019-10271; Gregoire F.M. et al., Physiol. Rev., 1998, 78, 783-809). No obstante, a diferencia de la síntesis de TAG, que también ocurre a altos niveles en el hígado para la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), la lipólisis para la provisión de ácidos grasos en forma de fuente de energía para su utilización en otros órganos es única de los adipocitos. La liberación de ácidos grasos libres (AGL) a partir de TAG procede de forma ordenada y regulada (Unger R.H, Annu. Rev. Med. 2002, 53, 319-336; Duncan R.E. et al, 2007, Annu Rev Nutr, 27, 79-101; Jaworski K. Et al, 2007, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 293, G1-4), estimulada por las catecolaminas y regulada por hormonas tales como la insulina, el glucagón y la adrenalina.

La enzima más importante en el TAB que se cree responsable de la hidrólisis de los triglicéridos controlada mediante hormonas es la lipasa hormonosensible. Esta enzima también está presente en el hígado, el músculo esquelético, el páncreas y las glándulas suprarrenales. En estado basal, presenta una actividad mínima frente a su sustrato. La estimulación de adipocitos mediante hormonas activa la proteína quinasa A, que resulta en la fosforilación de la HSL y la proteína de recubrimiento de las gotas de lípidos perilipina. La fosforilación de la perilipina conduce a su sustracción de la gota de lípidos y a la migración de la HSL fosforilada desde el citosol hasta la gota de lípidos, en la que cataliza la hidrólisis de triglicéridos (Wang M. et al., Chem. Biol., 2006, 13, 1019-10271).

La regulación errónea de la lipólisis de los adipocitos, que provoca una elevación de los ácidos grasos no esterificados (AGNE) circulantes, se asocia con la obesidad y otras comorbilidades que incluyen el desarrollo de la diabetes de tipo 2 (Unger R.H, Annu. Rev. Med. 2002, 53, 319-336). Los sujetos obesos o resistentes a la insulina presentan reservas de tejido adiposo visceral aumentadas. Estas reservas contienen niveles elevados de la proteína HSL (Large, V. et al., 1998, J. Lipid. Res. 39, 1688-1695) y presentan una actividad lipolítica potenciada dado que son resistentes a la supresión de la lipólisis mediada por la insulina. Esto resulta en unos niveles plasmáticos aumentados de ácidos grasos libres, que exacerban adicionalmente la resistencia a la insulina debido al cúmulo de triglicéridos en otros tejidos diferentes al TAB, tales como el hígado, el páncreas y el músculo. El depósito ectópico de triglicéridos resulta en efectos patológicos tales como una producción aumentada de glucosa en el hígado, una disminución en la secreción de insulina por parte del páncreas, y una reducción en el consumo de glucosa así como en la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético. Así, los niveles plasmáticos elevados de AGL debidos al incremento de la actividad de la HSL contribuyen y empeoran la resistencia a la insulina en individuos obesos y diabéticos de tipo 2. El restablecimiento de los niveles exagerados de AGL y triglicéridos plasmáticos reduciría el cúmulo de triglicéridos en tejidos diferentes al TAB, tales como el hígado, el músculo y el páncreas, lo que se traduciría en una producción hepática de glucosa reducida, un aumento en la oxidación de ácidos grasos en el músculo y una mejora en el funcionamiento de las células β .

Dado que la HSL es la principal lipasa regulada mediante hormonas, se sabe que en los estados de resistencia a la insulina la capacidad de la insulina de suprimir la lipólisis se encuentra reducida y que esto contribuye a un aumento en los AGL, es decir, a la lipotoxicidad. Estos ácidos grasos se recogen en el hígado y conducen a una producción aumentada de TAG, que se empaquetan en VLDL que se secretan. También se produce un cúmulo de lípidos en el hígado, lo cual conduce a un fenotipo de hígado graso. La lipólisis aumenta en la diabetes y en la obesidad, lo cual contribuye a este fenotipo. Por consiguiente, la reducción de la actividad de la HSL disminuiría la liberación de AGL hacia la sangre y así se limitaría el suministro de AGL al hígado para la síntesis de TAG. De este modo, los inhibidores de la HSL podrían tener efectos beneficiosos como tratamiento de la HGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólico) y la EHNA (esteatohepatitis no alcohólica) (Jeffrey R. Lewis et al, Dig Dis Sci 2010, 55: 560-578).

La patente WO2004/035550 describe los derivados del benzotriazol como inhibidores de la HSL.

Los objetivos de la presente invención son los compuestos con la fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados con anterioridad per se, así como su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la elaboración de tales compuestos, intermediarios, composiciones farmacológicas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacológicamente aceptables, dichos compuestos, sales o ésteres para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad y la utilización de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, hace referencia a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1-8 átomos de carbono, preferiblemente con 1-6 átomos de carbono y particularmente se prefieren los grupos alquilo con 1-4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada C₁-C₈ son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y los pentilos isoméricos y particularmente se prefiere metilo, isopropilo y terc-butilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, hace referencia a un anillo cicloalquilo con 3-8 átomos de carbono y preferiblemente un anillo cicloalquilo con 3-6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son ciclopropilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo preferible es ciclopropilo.

- 5 El término "alcoxilo", solo o en combinación, hace referencia a un grupo con la fórmula alquil-O-ino en el que el término "alquilo" tiene el significado proporcionado con anterioridad. Algunos ejemplos son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo, preferiblemente metoxilo e isopropoxilo. Un alcoxilo particularmente preferible es el isopropoxilo.
- 10 El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, hace referencia a un grupo alquilo tal y como se define con anterioridad, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo hidroxilo. Algunos ejemplos de hidroxialquilo son hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y dihidroxipropilo.
- 15 Los términos "un halógeno" y "halo", solos o en combinación, hacen referencia a flúor, cloro, bromo o yodo y, preferiblemente, flúor o cloro.
- El término "carbonilo", solo o en combinación, hace referencia al grupo -C(O)-.
- El término "hidroxilo", solo o en combinación, hace referencia al grupo -OH.
- El término "sulfonilo", solo o en combinación, hace referencia al grupo -S(O)₂-.
- 20 El término "amina", solo o en combinación, hace referencia a un grupo amina primaria, secundaria o terciaria unido mediante el átomo de nitrógeno, con el grupo amina secundaria que presenta un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amina terciaria que presenta dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo similares o diferentes, o los dos sustituyentes de nitrógeno forman conjuntamente un anillo, tal como, por ejemplo, -NH₂, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, metiletilamina, pirrolidin-1-ilo o piperidina etc., preferiblemente una amina primaria, dimetilamina y dietilamina y, en particular, dimetilamina.
- 25 El término cicloalcoxilo, solo o en combinación, hace referencia a un grupo con la fórmula cicloalquil-O-ino en el que el término "cicloalquilo" tiene el significado proporcionado con anterioridad. Un ejemplo es el cicloalcoxilo.
- 30 El término "hidroxicicloalquilo", solo o en combinación, hace referencia a un grupo cicloalquilo tal y como se define con anterioridad, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo hidroxilo. Un ejemplo es el 1-hidroxicicloalquilo.
- 35 El término "alcoxícicloalquilo", solo o en combinación, hace referencia a un grupo cicloalquilo tal y como se define con anterioridad, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo alcoxilo. Un ejemplo es el 1-alcoxícicloalquilo.
- 40 El término "(cicloalquil)(hidroxi)alquilo", solo o en combinación, hace referencia a un grupo alquilo tal y como se define con anterioridad, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por un "cicloalquilo" y en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por un "hidroxilo", en el que los términos "cicloalquilo" y "hidroxilo" tienen el significado proporcionado con anterioridad. Un ejemplo de (cicloalquil)(hidroxi)alquilo es el 2-ciclopropil-2-hidroxietilo.
- 45 El término "(cicloalquil)(alcoxi)alquilo", solo o en combinación, hace referencia a un grupo alquilo tal y como se define con anterioridad, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por un grupo cicloalquilo y en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por un grupo alcoxilo, en el que los términos "cicloalquilo" y "alcoxilo" tienen el significado proporcionado con anterioridad. Un ejemplo de (cicloalquil)(alcoxi)alquilo es el 2-ciclopropil-2-metoxietilo.
- 50 El término "alqueno", solo o en combinación, hace referencia a un grupo alquilo tal y como se define con anterioridad, en el que uno o más enlaces simples carbono-carbono se sustituyen por un enlace doble carbono-carbono. Algunos ejemplos de alqueno son etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo o isobutenilo. Los alquenos preferibles son etenilo y n-propenilo.
- 55 El término "sales farmacológicamente aceptables" hace referencia a aquellas sales que mantienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres y ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas a partir de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias sustituidas, aminas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina,
- 60
- 65

tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos con la fórmula (I) particularmente preferibles son las sales de clorhidrato, sales de ácido metansulfónico y sales de ácido cítrico.

5 Los compuestos con la fórmula (I) también pueden solvatar, por ejemplo hidratarse. La solvatación puede llevarse a cabo en el curso del proceso de elaboración o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidroso con la fórmula (I) (hidratación). El término sales farmacológicamente aceptables también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

10 “Ésteres farmacológicamente aceptables” hace referencia a que los compuestos con la fórmula general (I) pueden derivatizarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados capaces de reconvertirse en los compuestos parientes *in vivo*. Algunos ejemplos de tales compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos con la fórmula
15 general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles capaces de producir los compuestos parientes con la fórmula general (I) *in vivo*, se incluyen en el ámbito de esta invención. Algunos ésteres farmacológicamente aceptables y preferibles de los compuestos con la fórmula (I) son los ésteres de metilo y etilo.

20 Los compuestos con la fórmula (I) pueden incluir varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

25 De acuerdo con la convención Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración “R” o “S”.

Se prefieren los compuestos con la fórmula (I) y las sales y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos.

30 Se prefieren los compuestos con la fórmula (I) y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, particularmente los compuestos con la fórmula (I).

También se prefieren los compuestos con la fórmula (I),

35 en la que m es 1 o 2;

n es cero, 1 o 2, en la que, en caso que n sea cero, m es 1;

A es -S(O)₂- o carbonilo;

40 R¹ es alquilo, aminoalquilo, alquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, piridinialquilo, piridacinilo, piracinilo, fenilo, fenilalquilo, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en la que el fenilo sustituido y el fenilalquilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un
45 halógeno, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo, feniloxilo y alquilfeniloxilo;

R² es fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinialquilo, piridacinilo, piridacinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinialquilo sustituido, piridacinilo sustituido, piridacinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido o pirazolilalquilo sustituido, en la que el fenilo sustituido, el fenilalquilo sustituido, el
50 piridinilo sustituido, el piridinialquilo sustituido, el piridacinilo sustituido, el piridacinilalquilo sustituido, el pirazolilo y el pirazolilalquilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un halógeno, haloalcoxilo, alcoxilo, hidroxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfoniloxilo;

o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

55 También se prefieren los compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo o fenilo sustituido, en la que el fenilo sustituido se sustituye por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, alcoxilo y haloalcoxilo. También son preferibles los compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es aminoalquilo, alquilamino, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, piridinialquilo, piridacinilo, piracinilo, fenilalquilo o fenilalquilo sustituido, en la que el fenilalquilo sustituido se sustituye por de uno a tres
60 sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo, feniloxilo y alquilfeniloxilo. Más preferibles son los compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es alquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, morfolinilo, fenilo o fenilo sustituido, en la que el fenilo sustituido se sustituye
65 por de uno a tres sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, alcoxilo y haloalcoxilo. Particularmente preferibles son aquellos

compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es alquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo o morfolinilo. También son particularmente preferibles aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es fenilo o fenilo sustituido, en la que el fenilo sustituido es sustituye por de uno a tres sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, alcoxilo y haloalcoxilo. También se prefieren los compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es fenilo. Aún más preferibles son los compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es clorofenilo.

También son preferibles son aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilocicloalquilo, hidroxicicloalquilalquilo, (cicloalquil)(hidroxi)alquilo, (cicloalquil)(alcoxi)alquilo, alcoxícicloalquilalquilo, hidroxicicloalquilo, cicloalcoxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxialquilo, feniloxialquilo, dihidrofuranilidenmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, dihidroisindolilo, dihidroquinolinilo, -NR⁴R⁵, acepanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiofenilo, piridinilo, alcoxipiridinilo, pirimidilo, fenilo, fenilalquilo, piperidinilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, pirazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiazolilo sustituido, piridinilo sustituido, piridacinilo sustituido, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en la que el piperidinilo sustituido, el pirrolidinilo sustituido, el pirazolilo sustituido, el imidazolilo sustituido, el isoxazolilo sustituido, el tiofenilo sustituido, el tiazolilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridacinilo sustituido, el fenilo sustituido y el fenilalquilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, haloalcoxilo, alquilsulfonilo, oxopirrolidinilo, alcoxicarbonilo, benciloxilo y -NR⁶R⁷.

También son particularmente preferibles aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es alquilo, fenilo, pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, piridinilo sustituido o fenilo sustituido, en la que el pirazolilo sustituido, el isoxazolilo sustituido, el piridinilo y el fenilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo y haloalcoxilo.

También son preferibles aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R¹ es metilpropanilo, dimetilpropanilo, fenilo, trifluorometoxifenilo, trifluorometilfenilo, dimetilisoxazolilo, clorofenilo, metilpirazolilo, cloropiridinilo o hidroxipiridinilo.

También se prefieren los compuestos con la fórmula (I), en la que n es 1 o 2. Particularmente preferible son aquellos en los que n es 1.

Se prefieren los compuestos con la fórmula (I), en la que m es 2. Particularmente preferible son los compuestos con la fórmula (I), en la que m es 1.

Se prefieren los compuestos con la fórmula (I), en la que A es -S(O)₂-.

Otra realización preferible de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R² es fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirazolilo, fenilo sustituido, piridinilo sustituido, piridacinilo sustituido o pirazolilo sustituido, en la que el fenilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridacinilo sustituido y el pirazolilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un halógeno, haloalcoxilo, alcoxilo, hidroxilo, alcoxialquilo e hidroxialquilo.

También son una realización preferible de la presente invención aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R² es fenilalquilo, alquilindazolilo, alquilbenzotiazolilo, difluorobenzo[1,3]dioxolilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridacinilo sustituido o pirimidilo sustituido, en la que el fenilo sustituido, el fenilalquilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridacinilo sustituido y el pirimidilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un halógeno, haloalcoxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxilo, alquilsulfanilo, alquilsulfoniloxilo, alquilsulfanilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquioxazodiazolilalquilo, haloalquioxazodiazolilalquilo, alcoxialquenilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, haloalquilhidroxialquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxioxetanilo, fluorooxetanilo e hidroxicicloalquilo.

También son una realización preferible de la presente invención aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R² es fenilalquilo, alquilindazolilo, alquilbenzotiazolilo, difluorobenzo[1,3]dioxolilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido o pirimidilo sustituido, en la que el fenilo sustituido, el fenilalquilo sustituido, el piridinilo sustituido y el pirimidilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un halógeno, haloalcoxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxilo, alquilsulfanilo, cicloalquilsulfoniloxilo, cicloalcoxilo, alquenilo, cicloalquilalcoxilo, alcoxialcoxilo, tetrahidrofuraniloxilo, piridiniloxilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquioxazodiazolilalquilo, haloalquioxazodiazolilalquilo, alcoxialquenilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, haloalquilhidroxialquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxioxetanilo, fluorooxetanilo e hidroxicicloalquilo.

- Particularmente preferibles son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R^2 es fenilo, piridinilo, piridacinilo, fenilo sustituido, piridinilo sustituido o piridacinilo sustituido, en la que el fenilo sustituido, el piridinilo sustituido y el piridacinilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, un halógeno, haloalcoxilo y alcoxilo. Más preferibles son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R^2 es fenilo sustituido por de uno a tres sustituyentes, preferiblemente uno o dos, que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalcoxilo y alcoxilo. También se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que R^2 se selecciona a partir de etilfenilo, terc-butilfenilo, isopropiloxifenilo, trifluorometoxifenilo, 2,2,2-trifluoroetoxifenilo, 2,2,2-trifluoro-1-metilettoxifenilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetilettoxifenilo.
- También son particularmente preferibles aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R^2 es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en la que el fenilo sustituido y el piridinilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxilo, alcoxilo, haloalquilhidroxialquilo e hidroxicicloalquilo.
- También son más preferibles aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R^2 se selecciona a partir de etilfenilo, terc-butilfenilo, isopropiloxifenilo, ciclopropilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilfenilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilfenilo, (1-hidroxiciclobutil)fenilo, trifluorometoxifenilo, 2,2,2-trifluoroetoxifenilo, 2,2,2-trifluoro-1-metilettoxifenilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetilettoxifenilo y 2,2,2-trifluoroetoxipiridinilo.
- También se prefieren aquellos compuestos con la fórmula (I), en la que R^2 se selecciona a partir de etilfenilo, isopropiloxifenilo, ciclopropilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilfenilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilfenilo, (1-hidroxiciclobutil)fenilo, trifluorometoxifenilo, 2,2,2-trifluoroetoxifenilo, 2,2,2-trifluoro-1-metilettoxifenilo y 2,2,2-trifluoroetoxipiridinilo.
- Otra realización preferible de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que en caso que uno de R^4 y R^5 sea hidrógeno y el otro sea alquilo o cicloalquilo, $-NR^4R^5$ será "alquilamina" en la que "amina" hace referencia a un grupo amina secundaria tal y como se define con anterioridad. Se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que $-NR^4R^5$ es etilamina, n-propilamina o isopropilamina.
- También se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que en caso que uno de R^4 y R^5 sea alquilo y el otro sea alquilo o cicloalquilo, $-NR^4R^5$ será "alquilamina" en la que "amina" hace referencia a un grupo amina terciaria tal y como se define con anterioridad. Se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que $-NR^4R^5$ es metilpropilamina, dietilamina, etilpropilamina, butilmetilamina, isobutilmetilamina, butiletilamina, etilisopropilamina, metilpentilamina, ciclohexilmetilamina o ciclohexiletilamina.
- Algunos ejemplos de compuestos preferibles con la fórmula (I) se seleccionan a partir de:
1. 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2. 8-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 3. 8-bencensulfonil-2-(4-terc-butilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 4. (rac)-8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 5. 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 6. 8-bencensulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 7. 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8. 8-(morfolin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 9. 9-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona;
 10. 8-bencensulfonil-2-(6-isopropilpiridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 11. 8-bencensulfonil-2-(6-cloropiridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 12. 8-bencensulfonil-2-piridin-3-il-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 13. 8-(3-ciclopropilpropionil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 14. 8-(4,4-dimetilpentanoil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 15. 2-(4-isopropoxifenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

16. 8-bencensulfonil-2-(6-metoxipiridacin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 5 17. 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
18. 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
19. 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
- 10 20. 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
21. 2-(4-etilfenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 15 22. (rac)-8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
23. 2-(4-isopropoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
24. 2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 20 25. (rac)-8-bencensulfonil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; y
26. 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona.
- Otros ejemplos de compuestos preferibles con la fórmula (I) se seleccionan a partir de:
- 25 2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(tiofen-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-etilfenil)-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 30 2-(4-etilfenil)-8-(3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-propilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metilsulfanil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 35 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(2-ciclopentilacetil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-ciclopropilfenil)-8-fenilmetansulfonil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(propan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 40 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-etilfenil)-8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 45 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico
- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 4-[8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
- 50 8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-etilfenil)-8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 4-[8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
- 2-(4-etilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 55 4-[1-oxo-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
- 8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2-(4-propilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-propilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 4-[1-oxo-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
- 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 60 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 4-[8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
- 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 4-[8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido ciclopropansulfónico;
- 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 65 2-(4-ciclopentiloxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-etilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

- 2-(4-trifluorometoxifenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 5 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(2-yodo-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 10 8-(2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 4-[1-oxo-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido ciclopropansulfónico;
 8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 15 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 4-[8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
 2-(4-butoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-sec-butoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 20 2-(4-isopropoxifenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-butoxifenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-sec-butoxifenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-vinil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 25 8-ciclobutilmetansulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-ciclobutilmetansulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilmetoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-ciclopropansulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-ciclopropansulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 30 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-ciclopropansulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-isopropoxifenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 35 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-yodo-fenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 40 2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenil]-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 45 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2,2-dicloro-1-metilciclopropancarbonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 50 8-bencensulfonil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2,2-dicloro-1-metilciclopropancarbonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 55 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-etil-2H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 60 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-metilbenzotiazol-6-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopentiloxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 65 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopentilmetoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

- Etiléster del ácido {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acético;
 {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetónitrilo;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 5 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-trifluorometil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(neopentilsulfonil)-2-(4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-hidroximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 10 2-(4-etilfenil)-8-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencensulfonil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-((E)-3-metoxi-propenil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-((E)-2-ciclopropil-vinil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-ciclopropil-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 15 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopropilmetoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Metiléster del ácido 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-benzoico;
 2-(4-acetilfenil)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 20 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 25 9-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona;
 9-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etoximetilfenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona;
 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-N-isopropil-benzamida;
 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-N-isopropil-N-metilbenzamida;
 (rac)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 30 (rac)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(isobutilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 35 (rac)-8-(isobutilsulfonil)-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(ciclopropilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(ciclopropilsulfonil)-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-etansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 40 (rac)-2-(4-(2-fluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenil]-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-(3,3-dimetilbutanoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(isobutilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 45 (rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(3,3-dimetilbutanoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-trifluorometoxifenil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(pirrolidin-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 50 8-(2-metil-2H-pirazol-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(1-metil-1H-pirazol-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(5-metilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 55 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-ciclopropilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-sulfonil]-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 60 8-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)-piridin-3-sulfonil]-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metoxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-benciloxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-hidroxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-amino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 65 8-(6-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(4-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

- 8-(4-metoxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(piridin-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(pirimidin-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 5 8-(piridin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(6-metilpiridacin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metilamino-piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 10 8-(2-ciclopropil-2-hidroxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-ciclopropil-2-metoxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(1-hidroxi-ciclopentilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(1-metoxi-ciclopentilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-hidroxi-2-metilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 15 8-[dihidrofuran-(2Z)-ilidmetansulfonil]-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(tetrahidrofuran-2-ilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3-hidroxi-3-metilpentanoil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-ciclobutil-acetil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-isopropoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-terc-butoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 20 8-(1-hidroxi-ciclopropancarbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-benciloxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-fenoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-fenil-propionil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-fenil-butiril)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 25 8-(2-metiliazol-4-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-acetil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-ciclopentiloxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 30 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(5-metilisoxazol-3-ilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3-isopropil-isoxazol-5-ilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 35 Metiléster del ácido 3-metil-2-[1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonil]-benzoico; 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(3-cloro-bencil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-fenetil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-etilfenil)-etil]-2,8-diaza-piro[4,5]decan-1-ona;
 2-[2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 40 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-metoxifenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(3-fenil-propil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 45 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3-metoxifenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-3-trifluorometilfenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-fenil-butil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 50 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metiletil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(6-etil-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Propilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Metilpropilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Metilpropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 55 Isopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 2-(4-etilfenil)-8-(piperidin-1-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(piperidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(morfolin-4-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 60 (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 4-fluoro-bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 2-cloro-bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Fenetilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 65 Fenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 8-(pirrolidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

- Dietilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 8-(2-metilpiperidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Etilpropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 5 Butil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Isobutil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 8-(acepan-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metilpiperidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Metilpentilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 10 Metilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Ciclohexil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 8-(1,3-dihidroisindole-2-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Bencil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 15 (3-fluorofenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 8-(3,4-dihidro2H-quinolin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Metilfenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Metil(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 20 Isopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Fenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 (2-fenil-propil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 25 Etilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Dietilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 (2-hidroxi-etil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Isobutil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 30 Metilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Bencil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Metilfenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Metil(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Metil(4-trifluorometilfenil)-amida de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 35 (4-cloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 (3,4-dicloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 (3-cloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Butilmetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etilisopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 40 Ciclohexiletilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-piridin-4-ilmetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-m-tolilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 (4-cloro-fenil)-etilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 45 Benciletilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-(4-trifluorometoxifenil)-amida ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 8-(2-cloro-6-metilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Isobutilmetilamida del ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico; y
 Butilmetilamida del ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico.

50 Ejemplos de compuestos especialmente preferibles con la fórmula (I) se seleccionan a partir de:

- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 55 8-bencensulfonil-2-(4-terc-butil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoksi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoksi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(morfolin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 60 8-bencensulfonil-2-(6-isopropil-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-(6-cloro-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-piridin-3-il-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-isopropoxifenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-(6-metoxi-piridacin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 65 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-isopropoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-bencensulfonil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; y
 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona.

Otros ejemplos de compuestos con la fórmula (I) particularmente preferibles se seleccionan a partir de:

8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-(4-terc-butil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; y
 8-bencensulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona.

Además, otros ejemplos de compuestos con la fórmula (I) particularmente preferible se seleccionan a partir de:

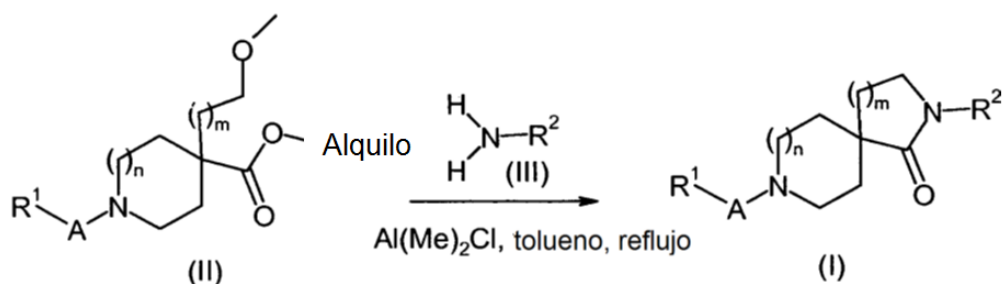
2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-trifluorometoxifenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metil2H-pirazol-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-hidroxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; y
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona.

Procesos para la elaboración de compuestos con la fórmula (I) son un objetivo de la invención.

La preparación de compuestos con la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas. Los expertos en la materia conocen las aptitudes requeridas para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado que se proporciona con anterioridad.

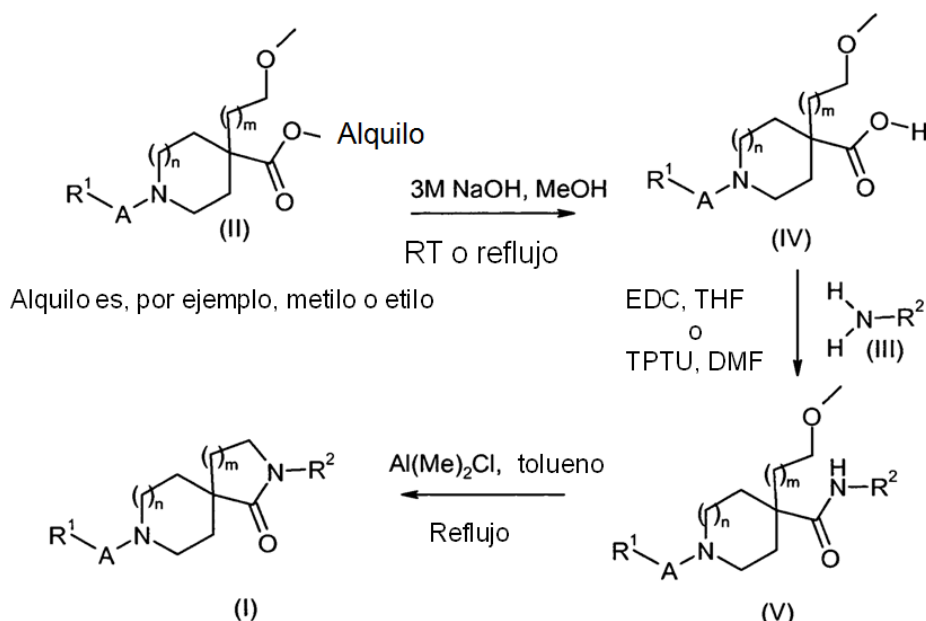
Los compuestos con la fórmula (I) son fácilmente accesibles, tal y como se describe en el esquema 1 mediante el calentamiento de los compuestos con la fórmula (II) con una amina con la fórmula general (III) y cloruro de dimetilaluminio en un disolvente como el tolueno a temperatura de reflujo. De modo alternativo, se puede utilizar el dioxano como disolvente y trimetilaluminio como reactivo organometálico. Esta transformación permite acceder a los lactamos con la fórmula general (I) (esquema 1).

Esquema 1



De forma alternativa, la síntesis de compuestos con la fórmula general (I) puede lograrse mediante un proceso por pasos de acuerdo con el esquema 2, en el que los compuestos con la fórmula (II) primero se hidrolizan bajo condiciones estándar mediante tratamiento con una base acuosa tal como 3M de NaOH en un disolvente como el metanol o el etanol a TA o temperatura de reflujo para proporcionar los ácidos correspondientes (IV). Estos pueden condensarse con las aminas con la fórmula (III) mediante la utilización de reactivos estándar de condensación tales como EDC, BOP, TPTU, o CDMT en presencia de una base tal como la trietilamina, la N-metilmorfolina o la base de Hunig en disolventes tales como acetonitrilo, THF o DMF, a TA o temperaturas elevadas para proporcionar las amidas con la fórmula (V). De forma alternativa, los ácidos con la fórmula (IV) pueden convertirse primero en el cloruro del ácido correspondiente con, por ejemplo, cloruro de oxalilo en cloruro de metileno y trietilamina como base o con cloruro de tionilo, y luego reaccionar con las aminas con la fórmula (III) para proporcionar las amidas con la fórmula (V). Entonces, se lleva a cabo la reacción formadora del anillo tal y como se describe con anterioridad con cloruro de dimetilaluminio en tolueno a temperatura de reflujo o, de forma alternativa, en dioxano como disolvente o con trimetilaluminio como reactivo organometálico.

Esquema 2



Un proceso alternativo adicional para sintetizar los compuestos con la fórmula (I) se describe en el esquema 3.

Así, la forma de inicio de los compuestos con la fórmula (IIa) protegida adecuadamente mediante la utilización de grupos protectores, por ejemplo bencilo, la cual es compatible con las condiciones de la reacción de espirociclación, se convierte subsiguientemente en los lactamos espirocíclicos con la fórmula (Ia) con cloruro de dimetilaluminio en tolueno a temperatura de reflujo. Los grupos protectores pueden sustraerse entonces en condiciones estándar, por ejemplo mediante hidrogenación, para proporcionar los compuestos con la fórmula (Ib). La condensación

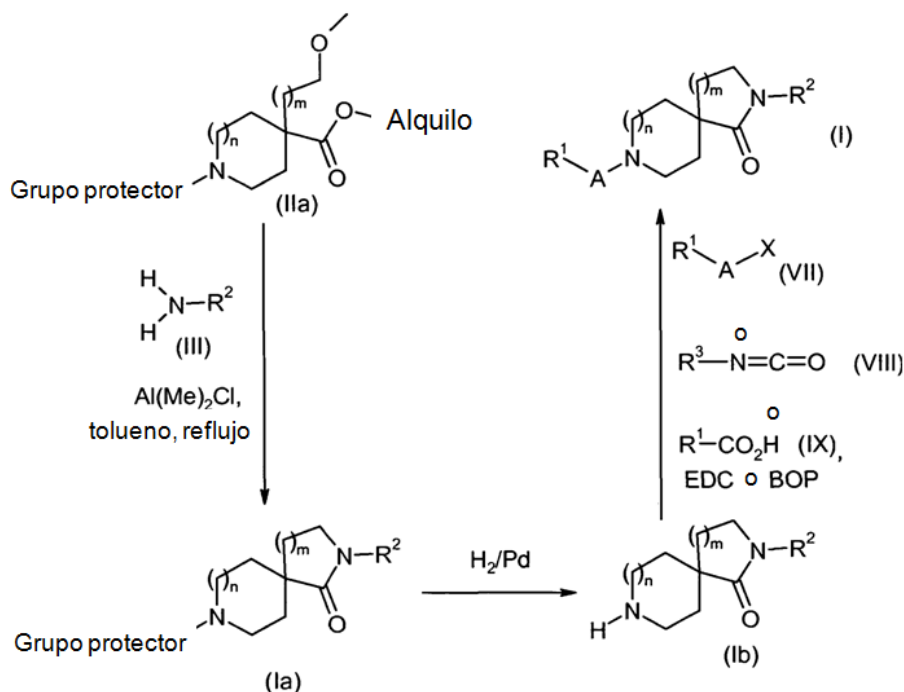
subsiguiente con los cloruros de sulfonilo o sulfamoilo correspondientes con la fórmula (VII), en la que $A=S(O)_2$, bajo condiciones estándar, en THF, cloruro de metileno, DMF o similares en presencia de una base tal como DMAP o trietilamina, o en piridina proporciona los compuestos con la fórmula (I). Entonces, los compuestos con la fórmula (I), en la que A es carbonilo, pueden prepararse a partir de compuestos con la fórmula (Ib) y los cloruros de ácidos correspondientes, cloruros de carbamoilo con la fórmula (VII), en la que A es carbonilo, bajo condiciones estándar en, por ejemplo, cloruro de metileno o THF como disolventes y en presencia de una base tal como la trietilamina o DMAP o en piridina. Los compuestos con la fórmula (I), en la que A es carbonilo y R^1 es alquiamino, pueden prepararse a partir de los compuestos con la fórmula (Ib) y a partir de los isocianatos correspondientes con la fórmula (VIII), en la que R^3 es alquilo. Los ácidos carboxílicos con la fórmula (IX) pueden utilizarse en la reacción junto con un reactivo de condensación apropiado tal como EDC, BOP y similares en disolventes tales como THF, acetonitrilo y una base, por ejemplo la base de Hunig, trietilamina o DMAP para proporcionar los compuestos con la fórmula general (I), en la que A es carbonilo.

De forma alternativa, los compuestos con la fórmula (I), en la que A es carbonilo, R^1 es $-NR^4R^5$ y R^4 es hidrógeno, también pueden prepararse a partir de los compuestos con la fórmula (Ib) y a partir de los isocianatos correspondientes con la fórmula (VIII), en la que R^3 es R^5 .

De forma alternativa, los compuestos con la fórmula (I), en la que $A=S(O)_2$ y R^1 es $-NR^4R^5$, pueden prepararse a partir de (Ib) paso a paso convirtiendo primero el (Ib) en el intermediario de cloruro de sulfonilo correspondiente mediante, por ejemplo, el tratamiento con cloruro de sulfurilo en un disolvente tal como el cloroformo y con la trietilamina como base, seguido de la reacción con un compuesto con la fórmula R^4R^5NH en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a TA o a temperatura elevada para proporcionar los compuestos (I), en los que R^1 es $-NR^4R^5$.

De forma alternativa, los compuestos con la fórmula (I), en la que A es carbonilo y R^1 es $-NR^4R^5$ pueden prepararse a partir de (Ib) convirtiendo primero éste en el intermediario de cloruro de carbonilo correspondiente en una reacción con, por ejemplo, difosgeno en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a TA o a temperatura elevada y la subsiguiente reacción con un compuesto con la fórmula R^4R^5NH para proporcionar los compuestos con la fórmula (I) en la que R^1 es $-NR^4R^5$.

Esquema 3

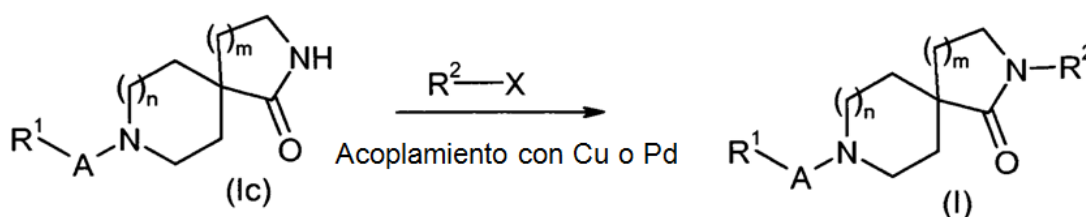


Alquilo es, por ejemplo, metilo o etilo
El grupo protector es, por ejemplo, bencilo
X es un halógeno, preferiblemente Cl

Otra alternativa para sintetizar los compuestos con la fórmula (I) se describe en el siguiente esquema 3.1. Por consiguiente, los compuestos con la fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos con la fórmula (Ic) mediante la utilización de una reacción de acoplamiento catalizada con cobre con compuestos funcionalizados

adecuadamente con la fórmula R^2-X en un tipo de reacción de Buchwald (para la metodología general: Buchwald et al. JACS, 2002, 124, p7421). Así, mediante la reacción de los compuestos con la fórmula general (Ic) con los compuestos con la fórmula R^2-X , en la que X es un halógeno, por ejemplo yodo o bromo, en presencia de CuI y, por ejemplo, con N,N'-dimetiletilendiamina como ligando y K_3PO_4 como base, en un disolvente tal como DMF a temperatura elevada, se obtienen los compuestos con la fórmula general (I). De forma alternativa, la transformación puede llevarse a cabo mediante el acoplamiento catalizado con paladio a partir del arilo correspondiente y los haluros de heteroarilo, por ejemplo, con acetato de paladio (II) como catalizador, DPPF, bis(difenilfosfin)-ferroceno como ligando, terc-butóxido de sodio como base y en un disolvente tal como el tolueno, a temperaturas elevadas, para proporcionar los compuestos con la fórmula (I). (Para la metodología general: W. Shakespeare, Tetrahedron Lett., 40, 1999, p2035).

Esquema 3.1



X es un halógeno, por ejemplo bromo o yodo

Los materiales de inicio utilizados en los esquemas 1-3 pueden prepararse a partir de compuestos comerciales o compuestos descritos en la literatura mediante la aplicación de procedimientos de reacción generales conocidos en la materia y esbozados en el esquema 4.

Los materiales de inicio utilizados en el esquema 3.1 pueden prepararse a partir de compuestos comerciales o compuestos descritos en la literatura mediante la aplicación de procedimientos de reacción generales conocidos en la materia y esbozados en el esquema 4.

Así, los compuestos con la fórmula (VI) reaccionan en presencia de los cloruros de sulfonilo o sulfamoilo correspondientes con la fórmula (VII), en la que $A=S(O)_2$, bajo condiciones estándar, en THF, cloruro de metileno, DMF o similares en presencia de una base tal como DMAP, trietilamina o en piridina para proporcionar los compuestos con la fórmula (IV). Entonces los compuestos con la fórmula (IV) en la que A es carbonilo pueden prepararse a partir de los compuestos con la fórmula (VI) y los cloruros de ácido correspondientes, cloruros de carbamoilo con la fórmula (VII), en la que A es carbonilo, bajo condiciones estándar, por ejemplo, en cloruro de metileno o THF como disolventes y trietilamina o DMAP como base o en piridina. Los compuestos con la fórmula (IV), en la que A es carbonilo y R^1 es alquiamina, pueden prepararse entonces a partir de los compuestos con la fórmula (VI) y a partir de los isocianatos correspondientes con la fórmula (VIII), en la que R^3 es alquilo, en THF o DMF en presencia de una base tal como la base de Hunig o sin una base a TA o a temperaturas elevadas. Los ácidos carboxílicos con la fórmula (IX) pueden utilizarse en la reacción junto con un reactivo de condensación apropiado tal como EDC, BOP o TPTU y similares en disolventes tal como THF, acetonitrilo o DMF y una base tal como la base de Hunig, trietilamina o DMAP para proporcionar los compuestos correspondientes con la fórmula general (IV), en la que A es carbonilo.

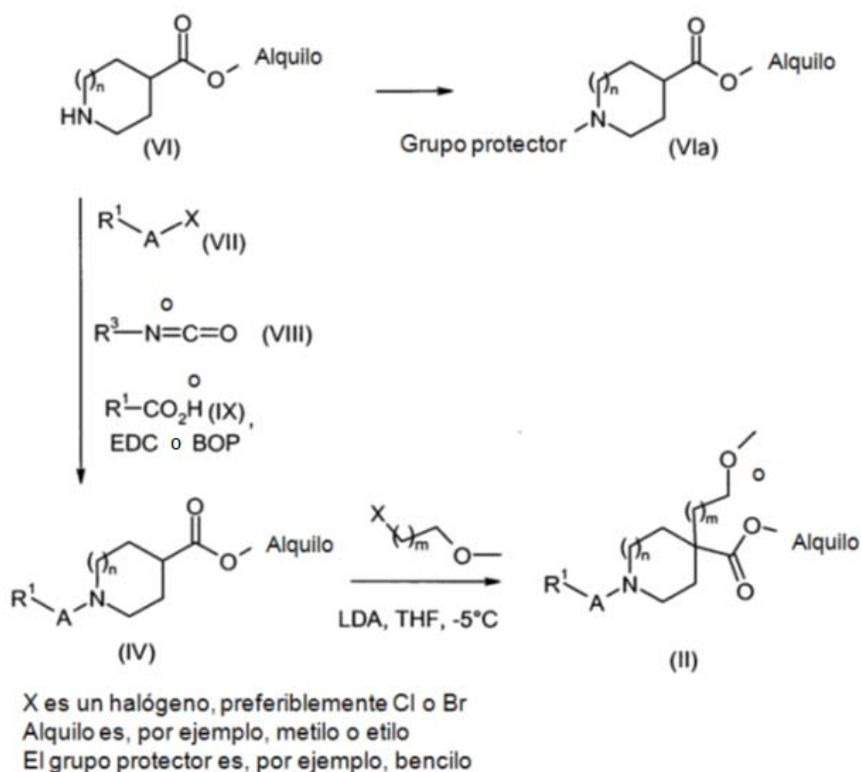
De forma alternativa, los compuestos con la fórmula (IV), en la que R^1 es $-NR^4R^5$ y R^4 es hidrógeno, también pueden prepararse a partir de los compuestos con la fórmula (VI) y a partir de los isocianatos correspondientes con la fórmula (VIII), en la que R^3 es R^5 , en THF o DMF en presencia de una base tal como la base de Hunig o sin una base a TA o a temperaturas elevadas.

Entonces, los compuestos con la fórmula (IV) pueden tratarse con una base tal como LDA a baja temperatura en un disolvente tal como THF, seguido de la adición de, por ejemplo, 1-bromo-2-metoxietano o 1-bromo-3-metoxipropano para proporcionar los compuestos con la fórmula (II), que luego se transforman en los compuestos con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad. Los intermediarios protegidos (VIa) en los que el grupo protector, por ejemplo, es bencilo, están disponibles comercialmente y se conocen en la literatura o pueden prepararse a partir de los compuestos con la fórmula (VI) mediante las reacciones de alquilación o aminación reductiva aplicando las secuencias de reacción esencialmente conocidas en la materia.

De forma alternativa, los compuestos con la fórmula general (II) (esquema 4) y (IIa) (esquema 3) también pueden prepararse a partir de los compuestos (VIa), con grupos protectores tales como el bencilo o Boc, mediante el cambio de la secuencia de las reacciones descritas en el esquema 4: primero mediante la alquilación (VIa), por ejemplo, con 1-bromo-2-metoxi-etano o 1-bromo-3-metoxipropano, se proporcionan los compuestos (IIa) del esquema 3. Entonces, esto puede seguirse de la desprotección (por ejemplo, mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético a

TA en caso que se utilice Boc como grupo protector, o hidrogenación cuando se utilice bencilo como grupo protector), seguida del subsiguiente paso de funcionalización mediante la reacción con los compuestos (VII), (VIII) o (IX), o las variaciones descritas con anterioridad, para proporcionar los compuestos con la fórmula general (II).

Esquema 4



5

Los materiales de inicio requeridos para la síntesis de los compuestos con la fórmula (Ic) del esquema 3.1 son comerciales, conocidos en la literatura o preparados tal y como se describe en el esquema 5.

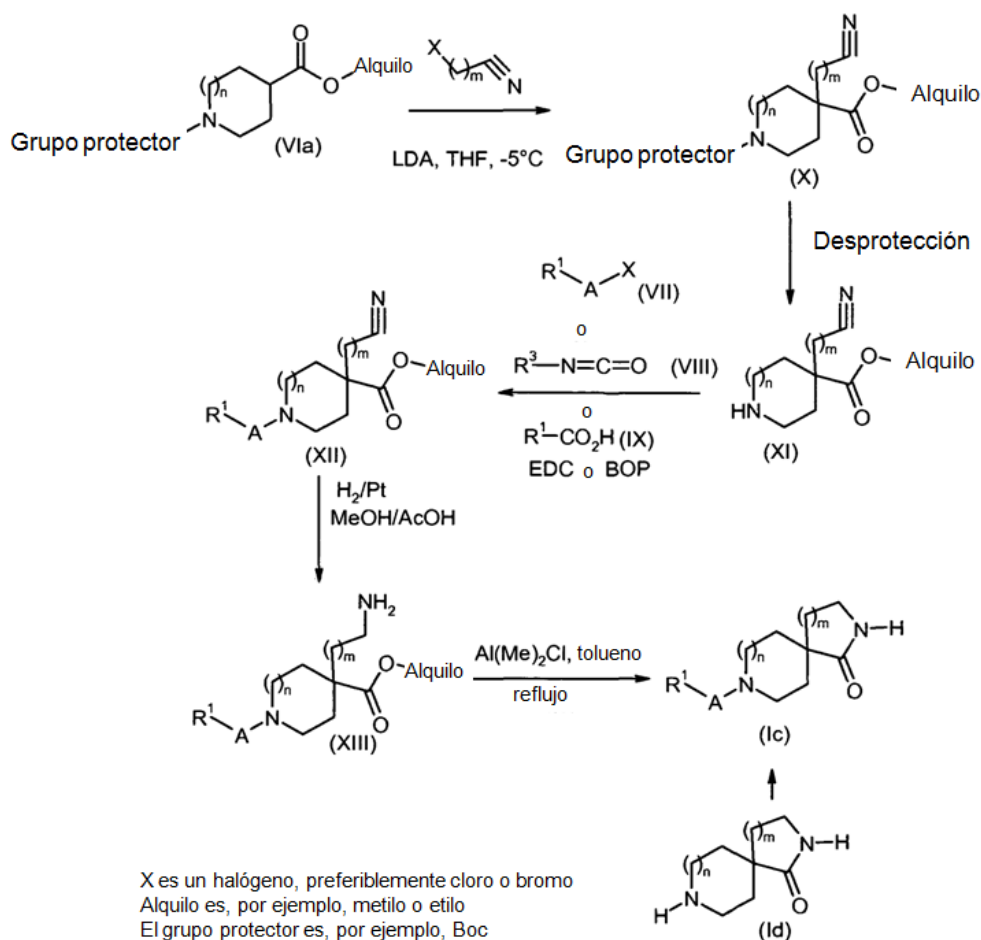
10 Así, la alquilación de los compuesto (VIa) con una base tal como LDA en un disolvente tal como THF a baja temperatura, tal como -5°C, con un haloalquilnitrilo correspondiente proporciona los compuestos con la fórmula (X). La sustracción subsiguiente del grupo protector, en el caso de que se utilice la protección de Boc mediante el tratamiento con ácido trifluoracético en cloruro de metileno, proporciona los compuestos con la fórmula general (XI), que luego se convierten en los compuestos con la fórmula (XII), tal y como se describe y se detalla en los esquemas anteriores. Entonces, los compuestos con la fórmula (XII) pueden hidrogenarse, por ejemplo con Pt en una mezcla de disolventes de MeOH/AcOH a TA y a una presión atmosférica normal para proporcionar los compuestos con la fórmula (XIII), que luego pueden anillarse tras el calentamiento con cloruro de dimetilaluminio, en un disolvente tal como el tolueno a temperatura de reflujo para proporcionar los compuestos con la fórmula general (Ic). De forma alternativa, se puede utilizar dioxano como disolvente y trimetilaluminio como reactivo organometálico en el paso de la formación del lactamo espirocíclico.

15

20

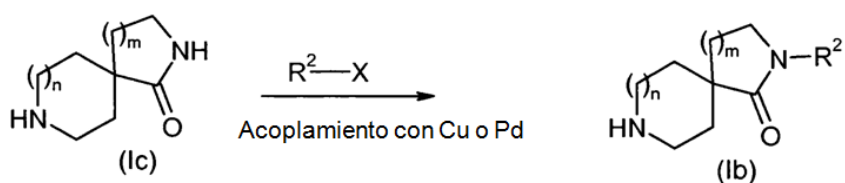
Una forma alternativa de preparar los compuestos con la fórmula (Ic) incluye la funcionalización de los compuestos (Id) tal y como se describe con anterioridad para proporcionar los compuestos con la fórmula (Ic).

Esquema 5



5 Una forma alternativa de preparar los compuestos con la fórmula (Ib) se describe en el esquema 6. Así, la reacción de los compuestos (Id) con un compuesto con la fórmula R²-X (en una reacción de acoplamiento catalizada con cobre o paladio, tal y como se detalla con anterioridad y se describe en el esquema 3.1) proporciona los compuestos con la fórmula (Ib) que luego pueden convertirse en los compuestos con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad.

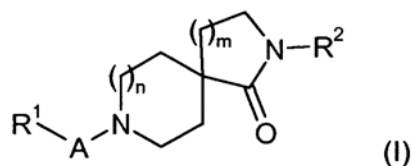
Esquema 6



X es un halógeno, por ejemplo bromo o yodo

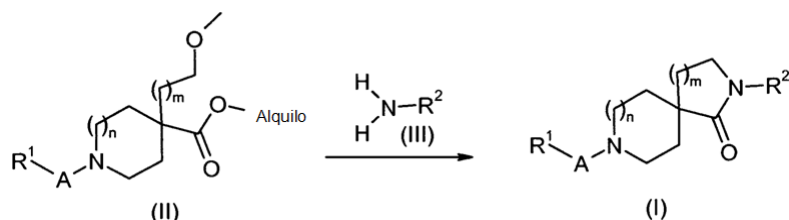
10

Un proceso preferible para la preparación de un compuesto con la fórmula (I)

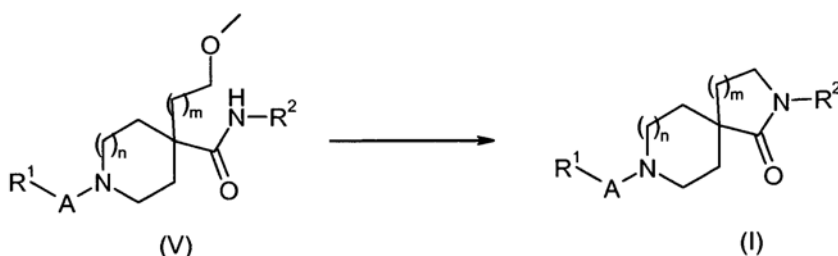


incluye una reacción seleccionada a partir de

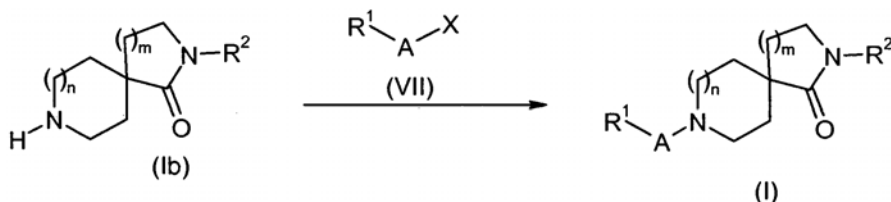
- 5 a) la reacción de un compuesto con la fórmula (II) en presencia de un compuesto con la fórmula (III) y un reactivo de organoaluminio con la fórmula $\text{Al}(\text{alquilo})_3$ o $\text{Al}(\text{alquilo})_2\text{X}$, preferiblemente cloruro de dimetilaluminio o trimetilaluminio, en un disolvente, preferiblemente tolueno, preferiblemente a temperatura de reflujo de tolueno, en la que n, m, A, R^1 , R^2 y alquilo son tal y como se define con anterioridad y X es un halógeno, preferiblemente cloruro;



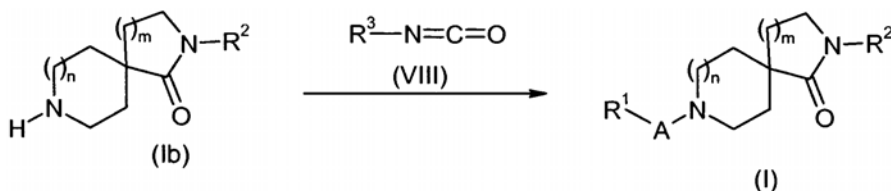
- 10 b) la reacción de un compuesto con la fórmula (V) en presencia de un reactivo de organoaluminio con la fórmula $\text{Al}(\text{alquilo})_3$ o $\text{Al}(\text{alquilo})_2\text{X}$, preferiblemente cloruro de dimetilaluminio o trimetilaluminio, en un disolvente, preferiblemente tolueno, preferiblemente a temperatura de reflujo de tolueno, en la que n, m, A, R^1 , R^2 y alquilo son tal y como se define con anterioridad y X es un halógeno, preferiblemente cloruro;



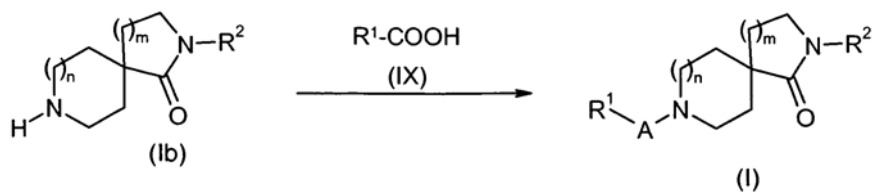
- 15 c) la reacción de un compuesto con la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto con la fórmula (VII) y una base, preferiblemente trietilamina o DMAP, en un disolvente, preferiblemente cloruro de metileno o piridina, en la que A, R^1 , R^2 , n, m son tal y como se define con anterioridad y X es un halógeno, preferiblemente cloruro;



- 20 d) la reacción de un compuesto con la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto con la fórmula (VIII) y una base, preferiblemente la base de Hunig, en un disolvente, preferiblemente THF o DMF, a una temperatura comprendida entre la TA y 160°C , en la que R^2 , n, m son tal y como se define con anterioridad y A es carbonilo, R^3 es alquilo y R^1 es alquilamino;
- 25



- 30 y e) la reacción de un compuesto con la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto con la fórmula (IX) y un reactivo de condensación, preferiblemente EDC o BOP, y una base, preferiblemente DMAP o trietilamina, en un disolvente, preferiblemente THF o acetonitrilo, en la que n, m, R^1 , R^2 son tal y como se define con anterioridad y A es carbonilo.

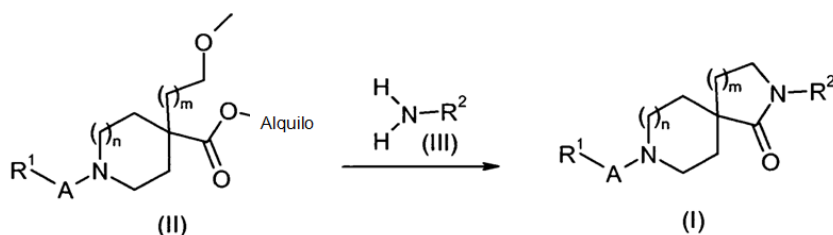


Otro proceso preferible para la preparación de un compuesto con la fórmula (I)

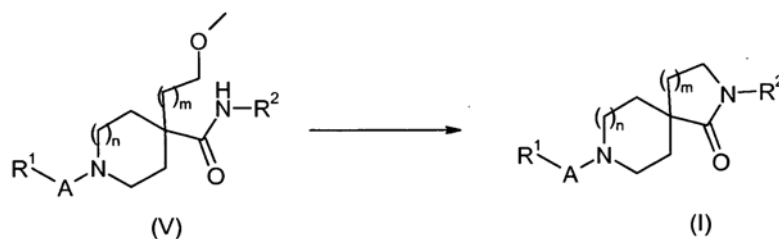


incluye una reacción seleccionada a partir de

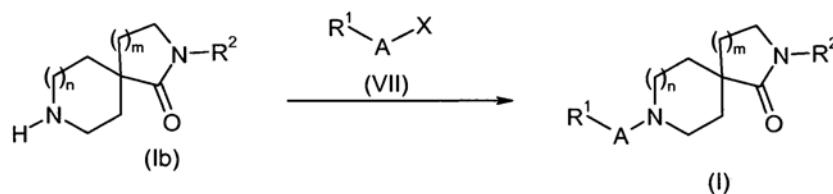
10 a) la reacción de un compuesto con la fórmula (II) en presencia de un compuesto con la fórmula (III) y un reactivo de organoaluminio con la fórmula $\text{Al}(\text{alquilo})_3$ o $\text{Al}(\text{alquilo})_2\text{X}$, preferiblemente cloruro de dimetilaluminio o trimetilaluminio, en un disolvente, preferiblemente tolueno, preferiblemente a temperatura de reflujo de tolueno, en la que n, m, A, R^1 , R^2 y alquilo son tal y como se define con anterioridad y X es un halógeno, preferiblemente cloruro;



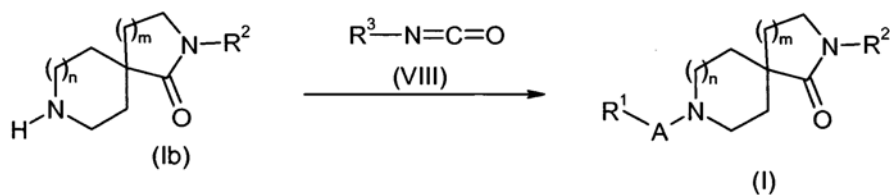
20 b) la reacción de un compuesto con la fórmula (V) en presencia de un reactivo de organoaluminio con la fórmula $\text{Al}(\text{alquilo})_3$ o $\text{Al}(\text{alquilo})_2\text{X}$, preferiblemente cloruro de dimetilaluminio o trimetilaluminio, en un disolvente, preferiblemente tolueno, preferiblemente a temperatura de reflujo de tolueno, en la que n, m, A, R^1 , R^2 y alquilo son tal y como se define con anterioridad y X es un halógeno, preferiblemente cloruro;



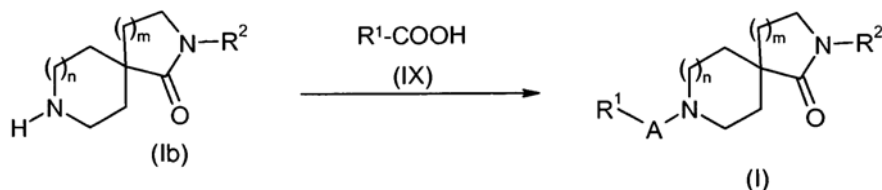
25 c) la reacción de un compuesto con la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto con la fórmula (VII) y una base, preferiblemente trietilamina o DMAP, en un disolvente, preferiblemente cloruro de metileno o piridina, en la que A, R^1 , R^2 , n, m son tal y como se define con anterioridad y X es un halógeno, preferiblemente cloruro;



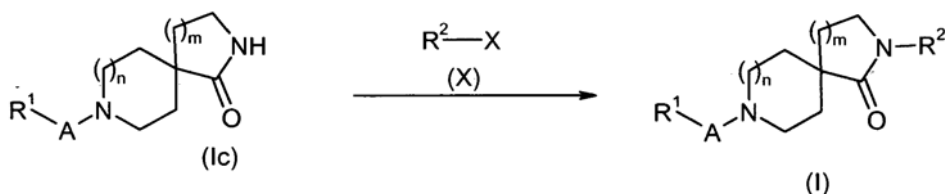
30 d) la reacción de un compuesto con la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto con la fórmula (VIII) y una base, preferiblemente la base de Hunig, en un disolvente, preferiblemente THF o DMF, a una temperatura comprendida entre la TA y 160°C , en la que R^2 , n, m son tal y como se define con anterioridad y A es carbonilo, R^3 es alquilo y R^1 es alquilamino;



5 e) la reacción de un compuesto con la fórmula (Ib) en presencia de un compuesto con la fórmula (IX) y un reactivo de condensación, preferiblemente EDC o BOP, y una base, preferiblemente DMAP o trietilamina, en un disolvente, preferiblemente THF o acetonitrilo, en la que n, m, R¹ y R² son tal y como se define con anterioridad y A es carbonilo;



10 y
f) la reacción de un compuesto con la fórmula (Ic) en presencia de un compuesto con la fórmula (X), un catalizador, preferiblemente CuI o acetato de paladio (II), un ligando, preferiblemente N,N'-dimetiletilendiamina o bis(difenilfosfin)-ferroceno, y una base, preferiblemente K₃PO₄ o terc-butóxido de sodio, en un disolvente, preferiblemente DMF o tolueno, a una temperatura comprendida entre la TA y 160°C, en la que A, R¹, R², n, m son tal y como se define con anterioridad y X es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo.



20 Los intermediarios preferibles se seleccionan a partir de:

Etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico;

Etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico;

25 (rac)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina;

4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimiletoxi)-fenilamina;

Etiléster del ácido 1-(3,3-dimetilbutiril)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico;

30 Etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(morfolin-4-sulfonil)-piperidin-4-carboxílico;

Etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-carboxílico;

35 Etiléster del ácido 1-(3-ciclopropil-propionil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico;

Etiléster del ácido 1-(4,4-dimetilpentanoil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico;

40 Etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(2-metilpropan-1-sulfonil)-piperidin-4-carboxílico;

Etiléster del ácido 1-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico;

(rac)-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-ilamina; y 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina.

45 Los intermediarios preferibles también se seleccionan a partir de:

4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilamina;

6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridin-3-ilamina;

- (4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-fenilamina;
- 5 Ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico;
- Etiléster del ácido (4-{{1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carbonil]-amino}fenil)-acético;
- 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-cianometilpiperidin-1,4-dicarboxílico;
- 10 Etiléster del ácido 4-cianometilpiperidin-4-carboxílico;
- Etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-cianometilpiperidin-4-carboxílico;
- 15 Etiléster del ácido 4-(2-amino-etil)-1-(2-cloro-bencensulfonil)-piperidin-4-carboxílico;
- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 9-(2-cloro-bencensulfonil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona;
- 20 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 25 8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(isobutilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 30 8-(ciclopropilsulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
- 2-fluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol;
- 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanol;
- 35 Etiléster del ácido bencil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico;
- 8-bencil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; y 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona.
- 40 Los compuestos con la fórmula (I) descritos con anterioridad para su utilización como sustancia terapéuticamente activa son un objetivo adicional de la invención.
- 45 Otro objetivo de la presente invención son compuestos descritos con anterioridad para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades causadas por los trastornos asociados, por ejemplo, con la enzima lipasa hormonosensible.
- De modo similar, un objetivo de la presente invención son las composiciones farmacológicas que incluyen un compuesto con la fórmula (I) y un transportador terapéuticamente inerte.
- 50 Una realización preferible adicional de la presente invención es la utilización de un compuesto con la fórmula (I) tal y como se describe con anterioridad para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad.
- 55 Particularmente preferible es la utilización de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad, para la preparación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes.
- Aún más preferible es la utilización de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal y como se describe con anterioridad para la preparación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.
- 60 Un objetivo preferible adicional de la presente invención son los compuestos con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad.
- 65 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad, son particularmente preferibles para la preparación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

Más preferibles son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad, para la preparación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

5 Un objetivo adicional de la presente invención incluye un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad, cuando se elabora de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos.

10 También, un objetivo de la invención es un compuesto con la fórmula (I) para su utilización en un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad, y dicho método incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad.

15 Particularmente preferible es un compuesto con la fórmula (I) para su utilización en un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, y dicho método incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad.

Aún más preferible es un compuesto con la fórmula (I) para su utilización en un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II, y dicho método incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad.

20 También es un objetivo de la presente invención la utilización de un compuesto con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

25 Un objetivo preferible adicional de la presente invención son los compuestos con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

30 También es un objetivo de la invención un compuesto con la fórmula (I) para su utilización en un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, y dicho método incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad.

Procedimientos del ensayo

35 Producción de la lipasa hormonosensible-his⁶ humana de longitud completa

40 1) Clonación: se preparó el cDNA a partir del RNA políA⁺ cerebral humano y se utilizó como molde en la PCR de duplicación para generar una HSL ORF de longitud completa con un marcador 3'-his⁶. Este inserto de longitud completa se clonó en el vector pFast-BAC y se verificó la secuencia de DNA de varios clones individuales. Se utilizó el DNA de un clon correcto de longitud completa con el marcador 3'His⁶ para transformar la cepa de E. coli DH10BAC. El DNA del bácmido resultante se utilizó para generar un almacén de baculovirus titulados para la generación de proteínas. La secuencia de la HSL codificada se ajusta a la entrada de Swisprot Q05469, con el marcador His⁶ C-terminal adicional.

45 2) Purificación de proteínas: Cultivo: 5,5 l, células High five que expresan la HSL-his6 humana de longitud completa, 48 h., contiene 25 mM de E-64. Conteo celular: $1,78 \times 10^{10}$ células/ml, 90% viables.

50 Las células se descongelaron. Sobre el hielo, las células se suspendieron en el tampón base que contiene glicerol al 10%, 25 mM de Tris-Cl, 300 mM de NaCl, 10 mM de imidazol, 10 mM de 2-mercaptoetanol, 2 µg de pepstatina/ml, 2 µg de leupeptina/ml, 2 µg de antipaina/ml, pH de 8,0 a 4°C en un volumen final de 475 ml con $3,75 \times 10^7$ células/ml. El saneamiento se llevó a cabo durante 3 x 30 s., se añadió Lubrol PX a un concentración final de 0,2% seguido de la agitación durante 15 min. a 4°C y la centrifugación a 25k x g, 60 min., 4°C. Las proteínas solubles se mezclaron con 60 ml de Agarosa Ni-NTA prelavada y equilibrada (Qiagen 30210) seguido del volteo completo, 45 min., 4°C, centrifugación a 1000 rpm durante 5 min. y dejando que la resina se estabilice durante 5 min. El sobrenadante se sustrajo, la resina se lavó en el recipiente de centrifugación mediante la utilización de 5 volúmenes del tampón base que incluye Lubrol PX al 0,2%. La centrifugación se llevó a cabo de nuevo, luego se descartó el sobrenadante. La resina se vertió en una membrana de 0,8 µm en una unidad de filtro desechable (Nalge 450-0080), y se lavó con 5 volúmenes del tampón base que incluye Lubrol PX AL 0,2%. Entonces se lavó con 30 volúmenes de tampón base que incluye 60 mM de imidazol, pH de 7,5 a 4°C. La proteína se eluyó con 5 volúmenes de 25 mM de Tris-Cl, 300 mM de NaCl, 200 mM de imidazol, 10 mM de 2-mercaptoetanol, pH de 7,5 a 4°C mediante el volteo de la resina con el tampón de extremo a extremo, 30 min., 4°C. La resina se capturó en una unidad de filtro desechable con una membrana de 0,2 µm (Millipore SCGP U02 RE) y el eluato se recogió en el reservorio. El eluato se concentró mediante la utilización de un aparato de filtrado centrífugo 30k MWCO (Sartorius Vivascience Vivacell 100, VC1022), a 20 ml. Entonces se dializó durante la noche a 4°C, dos veces frente a 2 l de glicerol al 10%, 25 mM de Tris-Cl, 300 mM de NaCl, 0,2 mM de EDTA, 0,2 mM de DTT, pH de 7,5 a 4°C. La proteína se filtró mediante la utilización de una

65

unidad de filtro desechable de 0,22 μm (Millipore SCGP00525). La concentración de proteínas se calculó a partir de la absorbancia a 280 nm, utilizando $280 = 0,67 \text{ cm}^{-1} \text{ mg}^{-1}$. El rendimiento fue de 235 mg, en total. La proteína se almacenó a -80°C .

5 Ensayo de inhibición de la enzima lipasa hormonosensible (HSL):

Se midió la actividad de la enzima HSL mediante un ensayo colorimétrico utilizando 2,3-dimercapto-1-propanoltributirato (Aldrich, St. Louis, MO) como sustrato. Habitualmente, se preparan 1,5 mM de 2,3-dimercapto-1-propanoltributirato (DMPT) en 100 mM MOPS, pH 7,2, 0,2 mg/ml de BSA sin ácidos grasos mediante sonicación a 4°C hasta formar una suspensión homogénea. Los compuestos del ensayo (2 mM almacenados en DMSO) se diluyeron 3 veces de forma seriada en DMSO. Las soluciones del compuesto se diluyeron 24 veces en 1,5 mM de una solución que contiene DMPT y se añadieron 18 μl por pocillo en placas de 384 micropocillos (Corning Costar). Se añadieron doce microlitros por pocillo de HSL humana (15 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y se incubó la mezcla de reacción a 37°C durante 20 minutos. Se añadieron seis microlitros de 12 mM de ditio-bis-(2-ácido nitrobenzoico) (DTNB) en DMSO y SDS al 1,2% y Triton X-100 al 0,6%, y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La producción del producto se monitorizó mediante la lectura de la absorbancia a 405 nm en un lector Envision (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT).

20 Ensayo celular

El siguiente ensayo se utilizó para medir el efecto de los compuestos en la inhibición de la lipólisis en células intactas (adipocitos):

25 Las células preadipocito 3T3-L1 se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 20,000 células/pocillo en 200 μl de medio de crecimiento (DMEM/suero de ternero al 10%/1x antibiótico-antimicótico) hasta la confluencia. 48 horas después de la confluencia, el medio se sustrajo y las células se diferenciaron en adipocitos con el medio de diferenciación (DMEM/FBS al 10%/1x antibiótico-antimicótico MÁS: 1 μM del inhibidor de fosfodiesterasas IBMX (3-isobutil-1-metilxantina), 1 μM de dexametasona, 1 μM de rosiglitazona, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de insulina). Las células se incubaron en dicho medio durante 3 días y, entonces, se cambió el medio por un medio de posdiferenciación (DMEM/FBS al 10% MÁS: 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de insulina) y las células se incubaron durante 3 días más. El medio se cambió por un medio de mantenimiento (DMEM/FBS al 10%). Las células se alimentaron cada 3 días con medio de mantenimiento hasta su utilización. El ensayo de lipólisis puede llevarse a cabo los días 9-14 tras el inicio de la diferenciación en placas de 96 pocillos.

35 El ensayo de lipólisis se llevó a cabo tal y como se describe a continuación. Los adipocitos se lavaron 2x con 200 μl del tampón Krebs-Ringer de bicarbonato Hepes (KRBH)/BSA al 3%. Los compuestos del ensayo estuvieron a 10 mM en DMSO y se diluyeron inicialmente a 5 mM en DMSO. Entonces se diluyeron de manera seriada 5 veces en DMSO (de 5 mM a 320 pM). Cada compuesto se diluyó 200 veces en KRBH/BSA al 3% (DMSO final al 0,5%). Las soluciones resultantes se comprenden entre 25 μM y 1,6 pM finales. Se añadieron ciento cincuenta μl de los compuestos diluidos a cada pocillo (por triplicado) y las células se incubaron previamente durante 30 min. a 37°C . Se añadió forskolina (50 μM final) a los pocillos y las células se incubaron durante 120 minutos a 37°C . Se recogieron cien μl en una nueva placa de 96 pocillos para el análisis de glicerol. La cantidad de glicerol producido se determinó mediante la utilización de un kit de determinación de glicerol (Sigma).

45

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
1	0,03
2	0,04
3	0,03
4	0,02
5	0,04
6	0,04
7	0,06
8	0,09
9	0,05
10	0,13
11	1,7
12	26
13	0,15
14	0,17
15	0,36

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
16	15
17	0,03
18	0,08
19	0,04
20	0,24
21	0,27
22	0,13
23	0,16
24	0,1
25	0,05
26	0,06
27	0,1
28	0,04
29	0,05
30	0,36

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
31	0,08
32	0,08
33	0,03
34	0,1
35	0,17
36	0,05
37	0,22
38	0,06
39	0,2
40	0,08
41	0,06
42	0,04
43	0,04
44	0,1
45	0,06

ES 2 450 119 T3

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
46	0,15
47	0,04
48	0,03
49	0,15
50	0,06
51	0,14
52	0,21
53	0,11
54	0,03
55	0,02
56	0,02
57	0,14
58	0,04
59	0,03
60	0,04
61	0,07
62	0,25
63	0,21
64	0,22
65	0,1
66	0,16
67	0,06
68	0,04
69	0,31
70	0,14

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
71	0,08
72	0,11
73	0,08
74	0,2
75	0,26
76	0,19
77	0,18
78	0,03
79	0,04
80	0,05
81	0,09
82	0,11
83	0,04
84	0,2
85	0,1
86	0,08
87	0,02
88	0,05
89	0,03
90	0,02
91	0,04
92	0,17
93	0,09
94	0,27
95	0,36

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
96	0,13
97	0,11
98	0,17
99	0,03
100	0,04
101	0,04
102	0,36
103	0,05
104	0,04
105	0,02
106	0,04
107	0,74
108	0,1
109	0,04
110	0,03
111	0,11
112	0,27
113	0,14
114	0,05
115	0,03
116	0,11
117	0,06
118	0,47
119	0,05
120	0,6

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
121	0,2
122	0,54
123	0,25
124	0,06
125	0,02
126	0,03
127	0,06
128	0,02
129	0,04
130	0,05
131	0,57
132	0,28
133	0,6
134	0,05
135	0,09
136	0,08
137	0,22
138	0,53
139	0,31
140	0,04
141	0,36
142	0,04
143	0,17
144	0,05
145	0,12

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
146	0,05
147	0,06
148	0,09
149	0,04
150	0,04
151	0,05
152	0,02
153	0,1
154	0,21
155	0,02
156	0,06
157	0,04
158	0,12
159	0,3
160	0,9
161	0,38
162	0,12
163	0,02
164	0,28
165	0,22
166	0,02
167	0,07
168	0,13
169	0,03
170	0,32

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
171	0,55
172	0,77
173	0,14
174	0,06
175	0,75
176	0,04
177	0,45
178	0,64
179	0,04
180	0,06
181	0,26
182	0,09
183	0,04
184	0,08
185	0,22
186	0,11
187	0,03
188	0,02
189	0,03
190	0,02
191	0,08
192	0,04
193	0,06
194	0,02
195	0,05

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
196	0,23
197	0,08
198	0,15
199	0,14

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
221	0,06
222	0,1
223	0,11
224	0,82

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
246	0,08
247	0,08
248	0,07
249	0,46

ES 2 450 119 T3

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
200	0,17
201	0,05
202	0,16
203	0,25
204	0,14
205	0,06
206	0,03
207	0,06
208	0,16
209	0,05
210	0,06
211	0,13
212	0,2
213	0,15
214	0,1
215	0,47
216	0,25
217	0,22
218	0,1
219	0,28
220	0,08

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
225	0,32
226	0,05
227	0,08
228	0,06
229	0,24
230	0,03
231	0,02
232	0,09
233	0,2
234	0,15
235	0,4
236	0,05
237	0,04
238	0,1
239	0,06
240	0,06
241	0,09
242	0,21
243	0,05
244	0,23
245	0,1

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
250	0,11
251	0,47
252	0,18
253	0,14
254	0,4
255	0,18
256	0,1
257	0,61
258	0,4
259	0,4
260	0,31
261	0,19
262	0,34
263	0,16
264	0,14
265	0,2
266	0,33
267	0,15
268	0,22
269	0,07
270	0,07

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
271	0,22
272	0,1
273	0,08
274	0,14
275	0,06
276	0,07
277	0,26
278	0,12
279	0,04
280	0,09
281	0,11
282	0,13
283	0,14
284	0,15
285	0,07

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
286	0,06
287	0,05
288	0,15
289	0,23
290	0,16
291	0,09
292	0,2
293	0,08
294	0,09
295	0,07
296	0,07
297	0,11
298	0,16
299	0,17
300	0,06

Ejemplos	HSL humana IC ₅₀ (μM)
301	0,11
302	0,04
303	0,14
304	0,08
305	0,14
306	0,16
307	0,35
308	0,05
309	0,12
310	0,17
311	0,06
312	0,08
313	0,09
314	0,13

Los compuestos tal y como se describen con anterioridad presentan valores de IC₅₀ inferiores a 1000 μM. En particular, los compuestos tal y como se describen con anterioridad presentan valores de IC₅₀ inferiores a 100 μM.

5 Más particularmente, los compuestos tal y como se describen con anterioridad presentan valores de IC₅₀ entre 50 μM y 0,005 μM, los compuestos preferibles presentan valores de IC₅₀ entre 5 μM y 0,01 μM, los compuestos particularmente preferibles presentan valores IC₅₀ entre 0,5 μM y 0,01 μM. Estos resultados se han obtenido mediante la utilización del ensayo de inhibición de la enzima HSL anterior (μM significa micromolar).

10 Los compuestos con la fórmula (I) y sus sales farmacológicamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (por ejemplo en forma de preparaciones farmacológicas). Las preparaciones farmacológicas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de aerosol nasal) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). No obstante, la administración también puede llevarse a cabo de forma parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones de inyección).

20 Los compuestos con la fórmula (I) y sus sales farmacológicamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes farmacológicamente inertes, inorgánicos u orgánicos, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Por ejemplo, se puede utilizar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, como adyuvantes para los comprimidos, las grageas y las cápsulas de gelatina duras.

Los adyuvantes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas, polioles líquidos, etc.

5 Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para las soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

10 Los adyuvantes adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

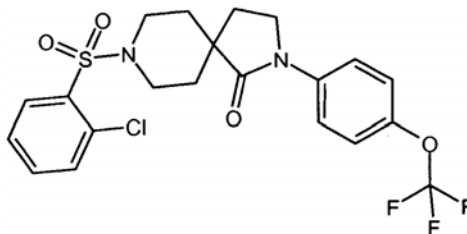
15 Además, las preparaciones farmacológicas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

20 De acuerdo con la invención, los compuestos con la fórmula (I) y sus sales farmacológicamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, la dislipemia, la aterosclerosis y la obesidad. La dosificación puede variar dentro de unos límites amplios y se ajustará, por supuesto, a los requerimientos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente entre 0,1 mg y 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente aproximadamente entre 0,5 mg y 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida entre, preferiblemente, 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. No obstante, queda claro que el límite superior proporcionado puede excederse cuando esté indicado.

La invención se ilustra a continuación mediante los ejemplos, que no presentan un carácter limitante.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



35 Paso A): 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1,4-dicarboxílico

40 Se añadió LDA (2M de solución en THF/heptano/etilbenceno, 24,48 ml, 0,049 mol) bajo una atmósfera de argón a THF (150 ml) a -5° C, entonces se añadió gota a gota 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (6,3 g, 6 ml) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0° C. Entonces, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (6,8 g) a 0° C y la mezcla se agitó durante la noche a RT. El disolvente se evaporó, el residuo se repartió entre AcOEt y agua. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con suero salino, se secó con sulfato de sodio y entonces se concentró para proporcionar 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1,4-dicarboxílico (8 g) en forma de un aceite marrón esencialmente puro y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): 216,3 [(M-Boc)H⁺].

Paso B): etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico

50 Se disolvió el 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1,4-dicarboxílico (8 g) en cloruro de metileno (40 ml), se añadió ácido trifluoroacético (75,57 g, 50,72 ml) bajo una atmósfera de argón a TA y la mezcla se agitó durante 2 horas hasta la finalización de la reacción. La mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano (500 ml), y entonces se añadieron 3M de NaOH (220,9 ml) lentamente. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con suero salino, se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico en forma de aceite marrón (3,76 g) esencialmente puro de acuerdo con la RMN y se utilizó en el siguiente paso de la reacción sin purificación adicional. EM (ESI): 216,3 (MH⁺).

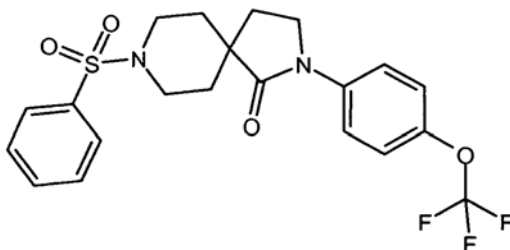
Paso C): etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico

5 El etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,5 g) se disolvió en piridina (20 ml) a RT, se añadió 2-clorobencensulfonilcloruro (0,49 g) y la mezcla se agitó durante la noche a RT. La piridina se evaporó, el residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con 0,05M de HCl y solución salina. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió con gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%) para proporcionar el etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico deseado (0,448 g) en forma de un aceite marrón claro. EM (ESI): 390,11 (MH⁺).

Paso D): 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

10 El etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,445 g) y el 4-(trifluorometoxi)anilina (0,3 g) se disolvieron en tolueno (20 ml) bajo una atmósfera de argón a RT, se añadió cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 3,8 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. Entonces se refrigeró a RT, se añadió agua (1 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante 10 min. El disolvente se evaporó, el residuo se absorbió en el gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%) para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona en forma de sólido blanco. EM (ESI): 489,08(MH⁺).

Ejemplo 2: 8-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

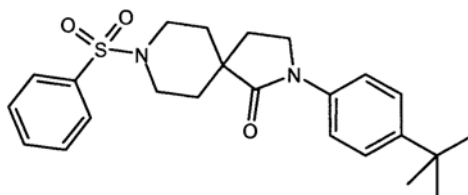


20 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,16 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,55 ml) y 4-trifluorometoxianilina (0,087 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,11 g) en forma de sólido marrón. EM (ESI): 455,2(MH⁺).

Preparación del material de inicio, etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico:

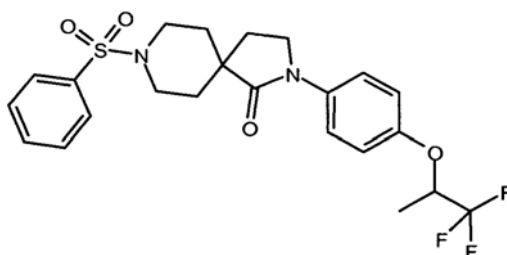
30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso C) a partir de cloruro de bencensulfonilo (0,115 g), etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,14 g) en forma de un aceite marrón (0,13 g). EM (ESI): 356,1(MH⁺).

Ejemplo 3: 8-bencensulfonil-2-(4-terc-butil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



35 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,3 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 1,88 ml, y 4-terc-butilanilina (0,51 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-(4-terc-butil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,19 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 427,2(MH⁺).

Ejemplo 4: (rac)-8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



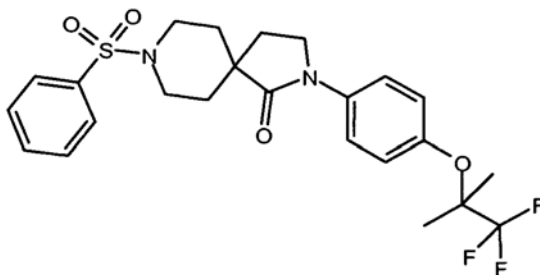
5 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,15 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,94 ml, y 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina (0,104 g) para proporcionar la (rac)-8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,1 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 483,15 (MH⁺).

Preparación del material de inicio, (rac)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina:

10 i) Se añadió Cs₂CO₃ RT (13,04 g) a una solución de 1-fluoro-4-nitro-benceno (4,24 g) y (rac)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (4,563 g) en acetoniilo (50 ml) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 h. Entonces se acidificó con HCl acuoso diluido y se repartió entre AcOEt y agua. Las capas se separaron, se secó con Na₂SO₄ y entonces se evaporó el disolvente para proporcionar el (rac)-1-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil etoxi)-benceno en forma de aceite marrón (6,74 g), que se utilizó sin purificación adicional.

15 ii) Se hidrogenó el (rac)-1-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-benceno (6,74 g) en metanol (80 ml) a TA con Pd/C (10%, 500 mg) a presión atmosférica durante 12 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar la (rac)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina deseada (5,8 g) en forma de un aceite amarillo claro. EM (ESI): 206,1 (MH⁺).

20 Ejemplo 5: 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



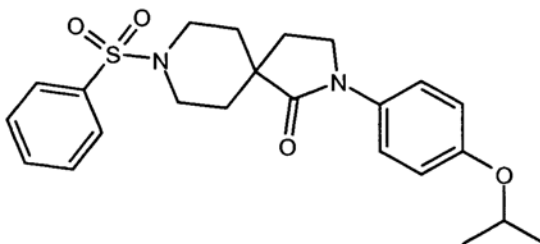
25 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,2 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,94 ml) y 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-fenilamina (0,148 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,17 g) en forma de un sólido marrón claro. EM (ESI): 497,17 (MH⁺).

30 Preparación del material de inicio, 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-fenilamina:

35 i) Se añadió NaH (0,914 g, suspensión al 55% en aceite) bajo refrigeración con hielo a una solución de 1-fluoro-4-nitro-benceno (2,82 g) y 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (2,3 ml) en DMF (90 ml) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 3 h. a RT. Entonces, se repartió entre dietiléter y agua, las capas se separaron, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar 1-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-benceno en forma de un aceite marrón (4,9 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

40 ii) Se hidrogenó 1-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-benceno (4,9 g) en metanol (30 ml) con Pd/C (10%, 500 mg) a TA y presión atmosférica durante 12 h. El catalizador se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar la 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-fenilamina deseada (4,2 g) en forma de un aceite marrón que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

45 Ejemplo 6: 8-bencensulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

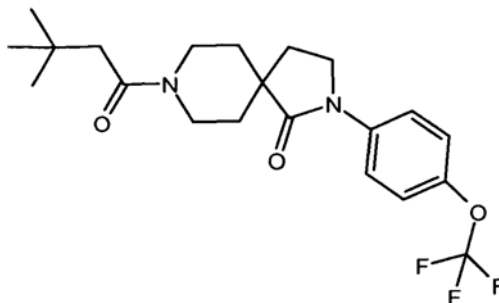


Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,2 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,94 ml) y 4-isopropoxi-

anilina (0,1 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,14 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 429,18 (MH⁺).

5

Ejemplo 7: 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



Paso A): etiléster del ácido 1-(3,3-dimetilbutiril)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico

10 Se añadieron bajo refrigeración con hielo trietilamina (0,668 g, 0,92 ml) y cloruro de terc-butilacetilo (0,44 g, 0,45 ml) a una solución de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,646 g) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de la reacción se agitó a TA durante 3 h. Entonces, se repartió entre cloruro de metileno y 1M de HCl acuoso, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con 2M de KHCO₃ acuoso y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 50%) para proporcionar el etiléster del ácido 1-(3, 3-dimetilbutiril)-4-(2-metoxietil)-piperidin-4-carboxílico (0,46 g) en forma de sólido amarillo claro. EM (ESI): 314 (MH⁺).

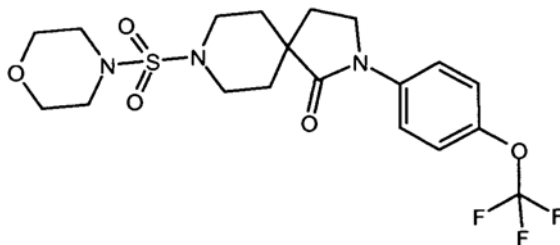
15

Paso B): 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

20 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-(3,3-dimetilbutiril)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,12 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,87 ml) y 4-trifluorometoxianilina (0,083 g) para proporcionar la 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,081 g) en forma de sólido amarillo claro. EM (ESI): 413,20 (MH⁺).

25

Ejemplo 8: 8-(morfolin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



30

Paso A): etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(morfolin-4-sulfonil)-piperidin-4-carboxílico

El etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,646 g) disuelto en cloruro de metileno (10 ml) bajo una atmósfera de argón se trató con DMAP (0,673 g) a RT, la mezcla se refrigeró a 0°C y se añadió gota a gota morfolin-4-sulfonilcloruro (0,613 g) en cloruro de metileno (2 ml). La mezcla se agitó durante 12 h. a TA y entonces se repartió entre cloruro de metileno y 1 M de HCl. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con 2M de KHCO₃ acuoso y entonces se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 50%) para proporcionar el etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(morfolin-4-sulfonil)-piperidin-4-carboxílico, (0,68 g) en forma de sólido amarillo claro. EM (ESI): 365,17 (MH⁺).

35

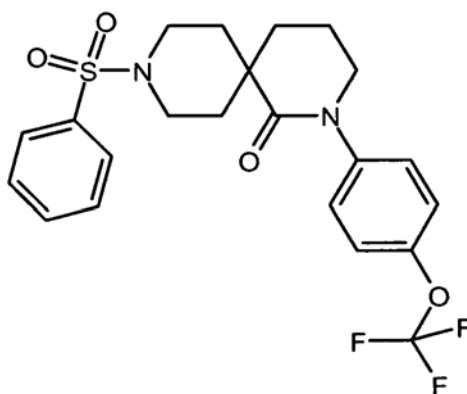
40

Paso B): 8-(morfolin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(morfolin-4-sulfonil)- piperidin-4-carboxílico (0,128 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,78 ml, y 4-trifluorometoxi-anilina (0,073 g) para proporcionar la 8-(morfolin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,07 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 464,14 (MH⁺).

45

Ejemplo 9: 9-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



Paso A): 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(3-metoxi-propil)-piperidin-1,4-dicarboxílico

5 Se añadió LCD a -5°C (2M en THF/heptano/etilbenceno, 16,24 ml) a una solución previamente refrigerada de THF (200ml) bajo una atmósfera de argón y entonces se añadió gota a gota el 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (4,4 g, 4,2 ml) en THF (50 ml). La mezcla se agitó entre -5°C y 0°C durante 3 horas y entonces se añadió lentamente 1-bromo-3-metoxipropano (4,97 g) a 0°C . Luego, se agitó la mezcla durante la noche a RT, el disolvente se evaporó, el residuo se recogió en AcOEt y se lavó con agua y solución salina. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y entonces se evaporaron para proporcionar el 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(3-metoxi-propil)-piperidin-1,4-dicarboxílico en forma de un aceite marrón claro (6,058 g) que se utilizó en el siguiente paso de la reacción sin purificación adicional.

Paso B): etiléster del ácido 4-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-carboxílico

15 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(3-metoxi-propil)-piperidin-1,4-dicarboxílico (6 g) se disolvió en cloruro de metileno (200 ml) bajo una atmósfera de argón, se añadió TFA (35,6 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a RT. El disolvente junto con la mayor parte del TFA se evaporó, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (800 ml) y SE TRATÓ con 2M de KHCO_3 bajo refrigeración con hielo. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua y suero salino, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 3,63 g del etiléster del ácido 4-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-carboxílico en forma de un aceite marrón claro que se utilizó en el siguiente paso de la reacción sin purificación adicional.

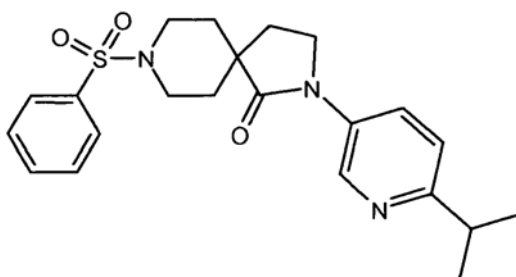
Paso C): etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-carboxílico

25 El etiléster del ácido 4-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-carboxílico (3,36 g) se disolvió bajo una atmósfera de argón en piridina (80 ml), se añadió cloruro de bencensulfonilo (2,59 g) y la mezcla se agitó durante la noche a RT. La piridina se evaporó, el residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con 0,05M de HCl y solución salina. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, el disolvente se sustrajo al vacío y el aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea con gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%) para proporcionar el etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-carboxílico (4,15 g) en forma de un semisólido amarillo. EM (ESI): 370,16 (MH^+).

Paso D): 9-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona

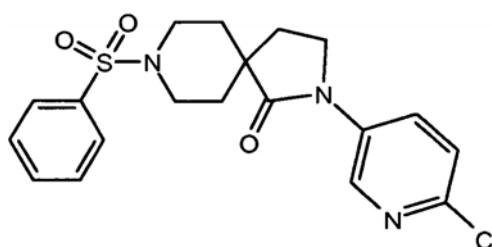
35 El etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-carboxílico (0,3 g) se disolvió bajo una atmósfera de argón en tolueno (10 ml), se añadió 4-(trifluorometoxi)-anilina (0,173 g) seguido de cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,8 ml, 0,9 molar). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, se añadieron más 4-(trifluorometoxi)-anilina (0,173 g) y cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,8 ml) y se continuó el reflujo durante otras 3 horas. Entonces la mezcla de la reacción se refrigeró a RT, se añadió agua (1 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El disolvente se evaporó, el residuo se absorbió en el gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%) para proporcionar la 9-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona deseada (0,215 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 469,13 (MH^+)

45 Ejemplo 10: 8-bencensulfonil-2-(6-isopropil-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



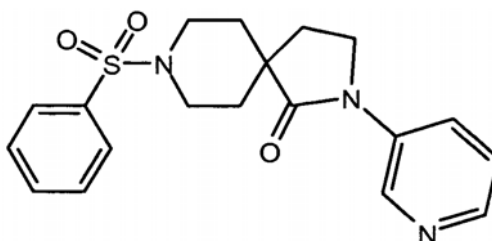
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,15 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 1,22 ml) y 6-(1-metil-etil-3-piridinamina (0,075 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-(6-isopropil-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,086 g) en forma de un sólido amarillo claro. EM (ESI): 414,18 (MH⁺).

Ejemplo 11: 8-bencensulfonil-2-(6-cloro-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



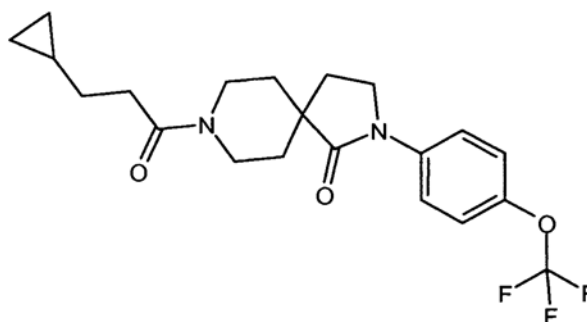
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,2 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 1,88 ml) y 5-amino-2-cloro-piridina (0,145 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-(6-cloro-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,012 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 406,1 (MH⁺).

Ejemplo 12: 8-bencensulfonil-2-piridin-3-il-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,2 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 1,88 ml) y 3-amino-piridina (0,069 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-piridin-3-il-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,055 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 372,13 (MH⁺).

Ejemplo 13: 8-(3-ciclopropil-propionil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



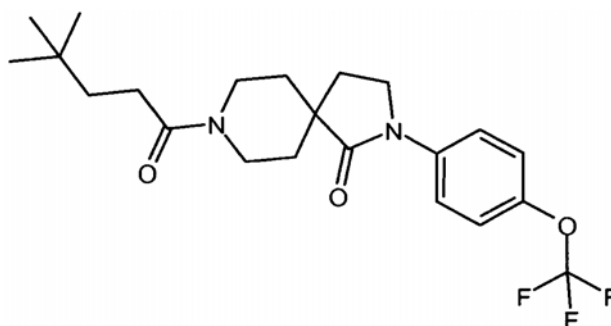
30 Paso A): 1-(3-ciclopropil-propionil)-etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico

Se añadieron N-etildiisopropilamina (0,775 g, 1,03 ml) y BOP (1,328 g) a una solución de ácido 3-ciclopropilpropiónico (0,342 g) en acetonitrilo (15 ml) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 50 minutos a RT. Entonces se añadió el etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,646 g) y la mezcla se agitó durante 12 h. a RT. La mezcla de la reacción se repartió entre acetato de etilo y 1M de HCl acuoso, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con 2M de KHCO₃ acuoso y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (cloruro de metileno/AcOEt, gradiente del 0 al 30%) para proporcionar el etiléster del ácido 1-(3-ciclopropil-propionil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, (0,34 g) en forma de un aceite amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10 Paso B): 8-(3-ciclopropil-propionil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-(3-ciclopropilpropionil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,1 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,71 ml) y 4-trifluorometoxianilina (0,057 g) para proporcionar la 8-(3-ciclopropil-propionil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,021 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 449,17(MH⁺).

Ejemplo 14: 8-(4,4-dimetilpentanoil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



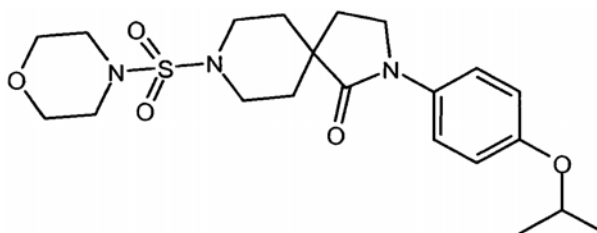
20 Paso A): etiléster del ácido 1-(4,4-dimetilpentanoil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico

Se añadieron N-etildiisopropilamina (0,7 g, 0,96 ml) y BOP (1,195 g) a una solución de ácido 4,4-dimetilpentanoico (0,351 g) en acetonitrilo (15 ml) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 50 minutos a RT. Entonces se añadió el etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,581 g) y la mezcla se agitó durante otras 12 h. a RT. Luego, se repartió la mezcla de la reacción entre acetato de etilo y 1M de HCl acuoso, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con 2M de KHCO₃ acuoso y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (cloruro de metileno/AcOEt, gradiente del 0 al 30%) para proporcionar etiléster del ácido 1-(4,4-dimetilpentanoil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,466 g) en forma de un semisólido amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B): 8-(4,4-dimetilpentanoil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

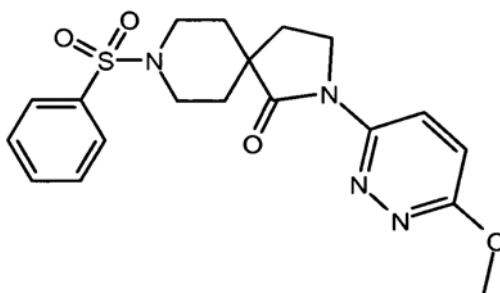
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-(4,4-dimetilpentanoil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,115 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,78 ml) y 4-trifluorometoxianilina (0,068g) para proporcionar la 8-(4,4-dimetilpentanoil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,06 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 427,2 (MH⁺).

Ejemplo 15: 2-(4-isopropoxifenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



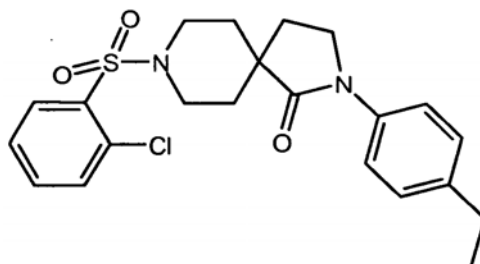
Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(morfolin-4-sulfonil)-piperidin-4-carboxílico (0,128 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,78 ml) y 4-isopropoxianilina (0,058 g) para proporcionar la 2-(4-isopropoxifenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,056 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 438,19 (MH⁺).

Ejemplo 16: 8-bencensulfonil-2-(6-metoxi-piridacin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



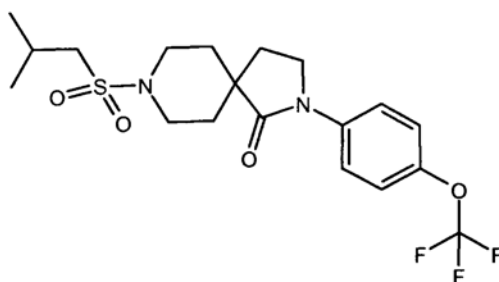
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,15 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (0,9 molar, 0,71 ml) y 3-amino-6-metoxipiridacina (0,069 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-(6-metoxi-piridacin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,024 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 403,146(MH⁺).

10 Ejemplo 17: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir del etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,2 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,0 molar, 0,7 ml) y 4-etilanilina (0,093 g) para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,068 g) en forma de un sólido marrón claro. EM (ESI): 433,136 (MH⁺).

Ejemplo 18: 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



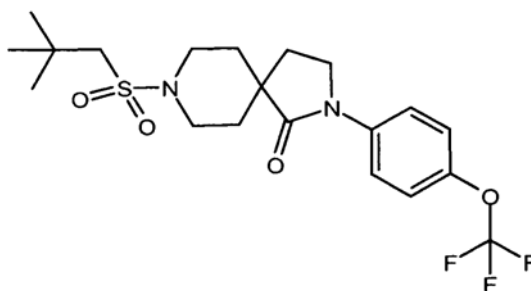
20 Paso A): etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(2-metilpropan-1-sulfonil)-piperidin-4-carboxílico

25 El etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (1g) se disolvió en piridina (15 ml) bajo una atmósfera de argón a RT, se añadió cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo (0,728 g) y la mezcla se agitó durante 60 h. a RT. La piridina se evaporó, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con 0,05M de HCl y solución salina. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%), para proporcionar el etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(2-metilpropan-1-sulfonil)-piperidin-4-carboxílico (0,63 g) en forma de un aceite amarillo. EM (ESI): 336,18 (MH⁺).

Paso B): 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

35 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(2-metilpropan-1-sulfonil)-piperidin-4-carboxílico (0,134 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,0 molar, 1,2 ml) y 4-(trifluorometoxi)-anilina (0,106 g) para proporcionar la 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,134 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 435,15 (MH⁺).

Ejemplo 19: 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



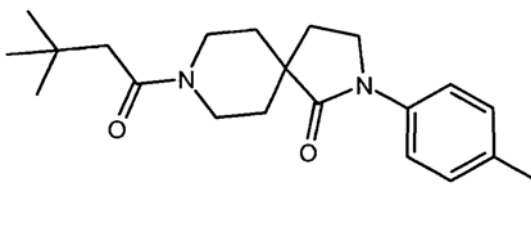
5 Paso A): etiléster del ácido 1-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico

Se añadió DMAP (0,75 g) a una solución de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,72 g) en cloruro de metileno (40 ml) a TA bajo una atmósfera de argón y entonces se añadió gota a gota cloruro de 2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl (0,57 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 12 h. a TA y se repartió entre AcOEt y 1M de HCl acuoso, las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con 2M de KHCO₃ acuoso y entonces se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 40%) para proporcionar el etiléster del ácido 1-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,34 g) en forma de un aceite amarillo viscoso.

15 Paso B): 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

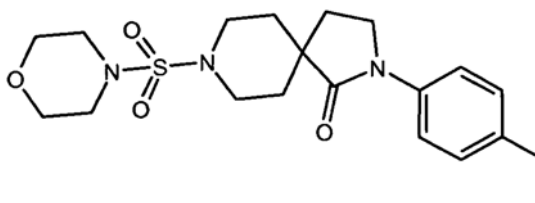
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,17 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,0 molar, 1,46 ml) y 4-(trifluorometoxi)-anilina (0,129 g) para proporcionar la 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,118 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 449,17(MH⁺).

20 Ejemplo 20: 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



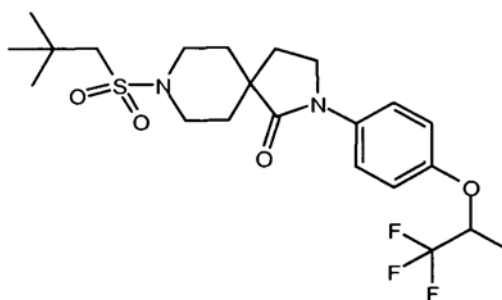
25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(3,3-dimetilbutiril)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,15 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,0 molar, 0,96 ml) y 4-etilanilina (0,087 g) para proporcionar la 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,118 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 357,25 (MH⁺).

30 Ejemplo 21: 2-(4-etilfenil)-8-(morfolin-4-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



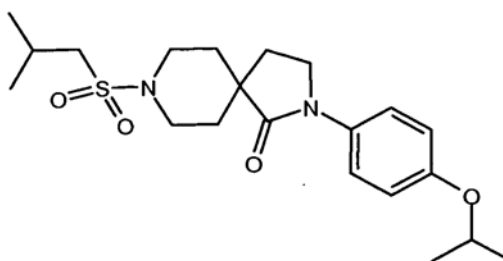
35 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(morfolin-4-sulfonyl)-piperidin-4-carboxílico (0,128 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1 molar, 0,7 ml, y 4-etilanilina (0,064 g) para proporcionar la 2-(4-etilfenil)-8-(morfolin-4-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,084 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 408,19 (MH⁺).

40 Ejemplo 22: (rac)-8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-spiro[4,5]decan-1-ona



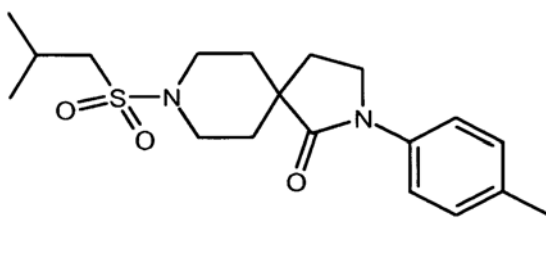
5 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,17 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1 molar, 0,97 ml, y (rac)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina (0,15 g) para proporcionar la (rac)-8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,047 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 477,20 (MH⁺).

10 Ejemplo 23: 2-(4-isopropoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



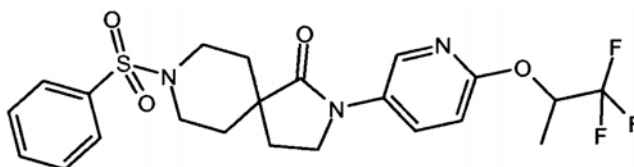
15 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-piperidin-4-carboxílico (0,134 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1 molar, 0,8 ml) y 4-isopropoxianilina (0,091 g) para proporcionar la 2-(4-isopropoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,05 g) en forma de un sólido marrón claro. EM (ESI): 409,24 (MH⁺).

Ejemplo 24: 2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



20 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-1-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-piperidin-4-carboxílico (0,134 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1 molar, 0,8 ml, y 4-etilanilina (0,073 g) para proporcionar la 2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,075 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 379,20 (MH⁺).

Ejemplo 25: (rac)-8-bencensulfonyl-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

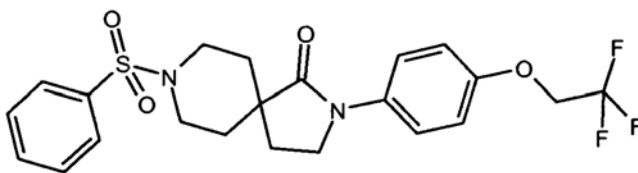


30 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-bencensulfonyl-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,2 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1 molar, 1,13 ml) y (rac)-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-ilamina (0,15 g) para proporcionar la (rac)-8-bencensulfonyl-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,19 g) en forma de un sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 484,3 (MH⁺).

Preparación del material de inicio, (rac)-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-ilamina:

- 5 i) Bajo refrigeración con hielo, se añadió NaH (0,528 g, suspensión al 55% en aceite) a una solución de 2-cloro-5-nitro-piridina (1,74 g) y 1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (1,097 g) en DMF (15 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 3 h. a TA y se repartió entre dietiléter y agua. Las capas se separaron, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar 5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridina en forma de un aceite marrón (2,28 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.
- 10 ii) Se hidrogenó la 5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridina (2,23 g) en metanol (30 ml) con Pd/C (10%, 500 mg) a TA y a presión atmosférica durante 12 h. Entonces, el catalizador se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar la (rac)-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-ilamina deseada (1,91 g) en forma de un aceite marrón. EM (ESI): 270,0 (MH⁺).

15 Ejemplo 26: 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

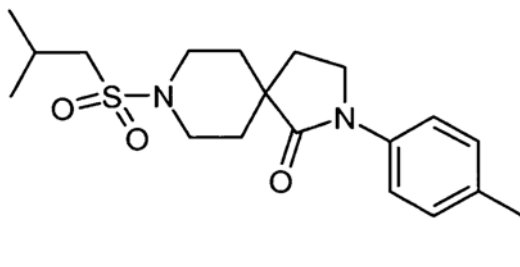


20 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-bencensulfonil-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,14 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1 molar, 1,13 ml), y 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina (0,14 g) para proporcionar la 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,088 g) en forma de un sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 469,3 (MH⁺).

25 Preparación del material de inicio, 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina:

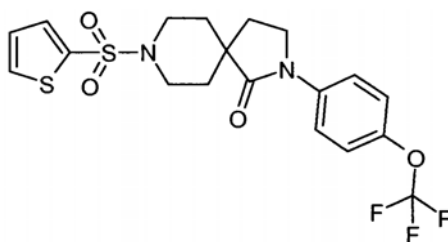
- 30 i) Bajo refrigeración con hielo, se añadió NaH (3,74 g, suspensión al 55% en aceite) a una solución de 1-fluoro-4-nitro-benceno (10 g) y 2,2,2-trifluoro-etanol (6,25 ml) en DMF (100 ml) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 3 h. a RT. Entonces se repartió entre dietiléter y agua, las capas se separaron, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar el 1-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benceno deseado en forma de un aceite crudo (16,9 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.
- 35 ii) Se hidrogenó el 1-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benceno (16,9 g) en metanol (150 ml) con Pd/C (10%, 500 mg) a TA y a presión atmosférica durante 12 h. Entonces el catalizador se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar la 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina deseada (14 g) en forma de un aceite amarillo claro. EM (ESI): 192,2 (MH⁺).

Ejemplo 27: 2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



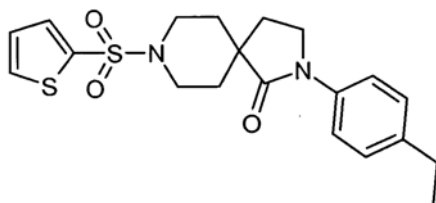
40 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 379,20 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo y 4-etilanilina.

45 Ejemplo 28: 8-(tiofen-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



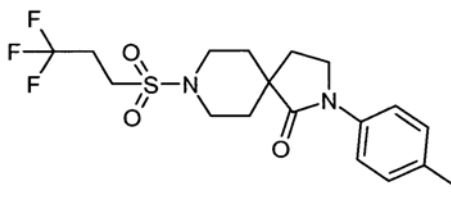
5 Sólido amarillo claro. EM (ESI): 461,08 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de tiofen-2-sulfonylo y 4-(trifluorometoxi)anilina.

Ejemplo 29: 2-(4-etilfenil)-8-(tiofen-2-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



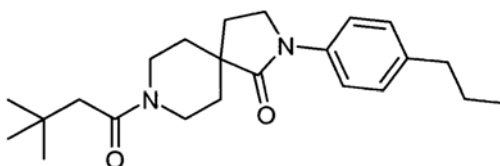
10 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 405,12 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de tiofen-2-sulfonylo y 4-etilanilina.

15 Ejemplo 30: 2-(4-etilfenil)-8-(3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



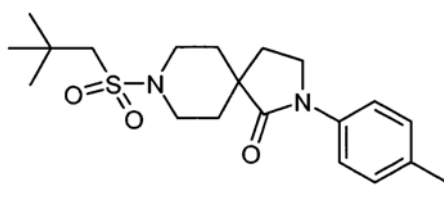
20 Sólido amarillo claro. EM (ESI): 419,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfonylo y 4-etilanilina.

Ejemplo 31: 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-propilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



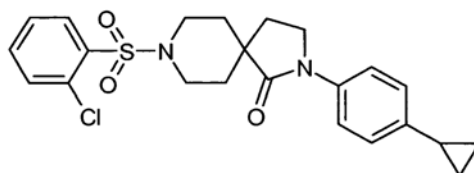
25 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 371,26 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 7 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 3,3-dimetilbutirilo y 4-propilanilina.

30 Ejemplo 32: 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



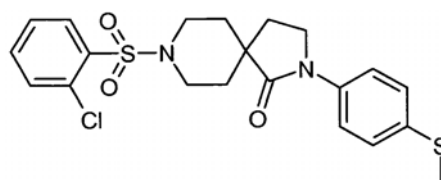
Sólido marrón claro. EM (ESI): 415,2 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2,2-dimetilpropan-1-sulfonilo y 4-etilanilina.

5 Ejemplo 33: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



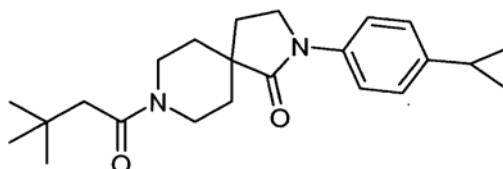
10 Sólido marrón claro. EM (ESI): 445,11 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-ciclopropilanilina.

Ejemplo 34: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metilsulfanil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



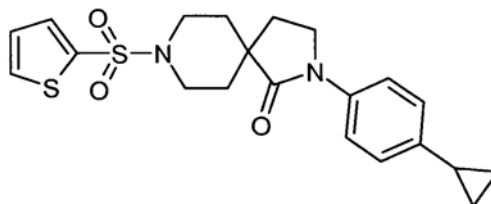
15 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 451,09 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-(metilmercapto)-anilina.

20 Ejemplo 35: 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



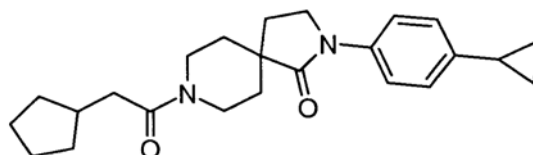
25 Sólido amarillo claro. EM (ESI): 369,25 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 7 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de terc-butilacetilo y 4-ciclopropil-anilina.

30 Ejemplo 36: 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



35 Sólido marrón claro. EM (ESI): 417,13 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de tiofen-2-sulfonilo y 4-ciclopropil-anilina.

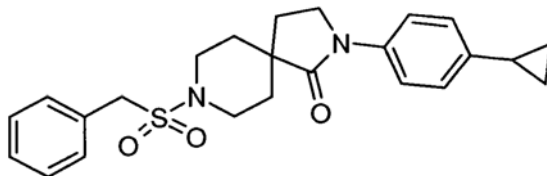
Ejemplo 37: 8-(2-ciclopentilacetil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



Sólido blanco crudo. EM (ESI): 381,25 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 7 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de ciclopentilacetilo y 4-ciclopropilnilina.

5

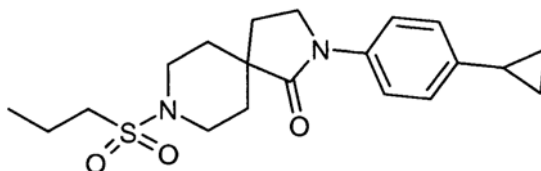
Ejemplo 38: 2-(4-ciclopropilfenil)-8-fenilmetansulfonil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10 Sólido marrón claro. EM (ESI): 425,19 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de fenilmetansulfonilo y 4-ciclopropilnilina.

15

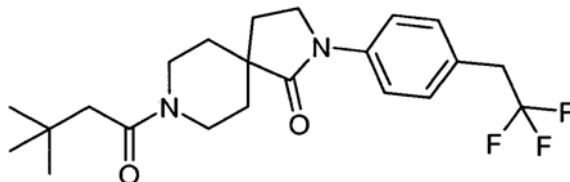
Ejemplo 39: 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(propan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



20

Sólido blanco crudo. EM (ESI): 377,19 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 1-propansulfonilo y 4-ciclopropilnilina.

Ejemplo 40: 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

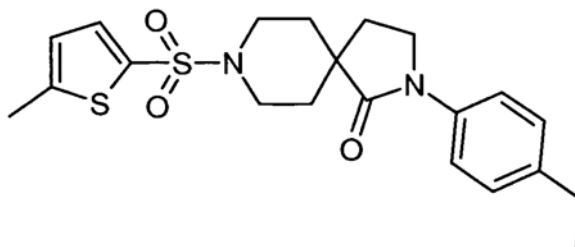


25

Sólido blanco crudo. EM (ESI): 411,22 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 7 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de terc-butilacetilo y 4-(2,2,2-trifluoroetil)-anilina.

30

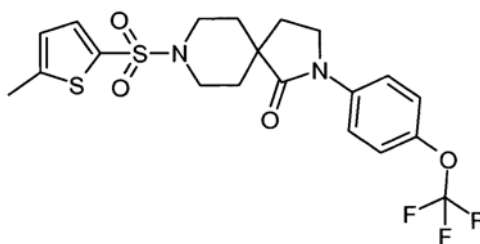
Ejemplo 41: 2-(4-etilfenil)-8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



35

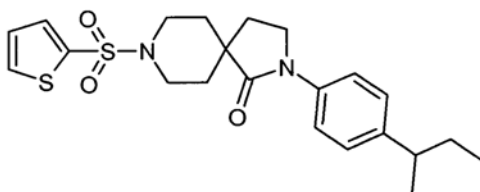
Sólido blanco crudo. EM (ESI): 419,14 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 5-metiltiofen-2-sulfonilo y 4-etilanilina.

Ejemplo 42: 8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



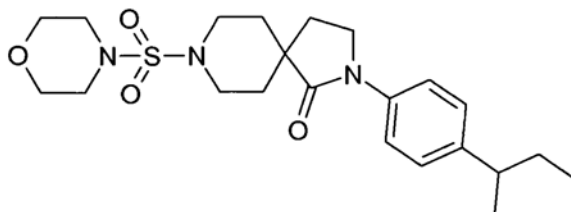
5 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 475,07 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 5-metiltiofen-2-sulfonilo y 4-(trifluorometoxi)-anilina.

Ejemplo 43: 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



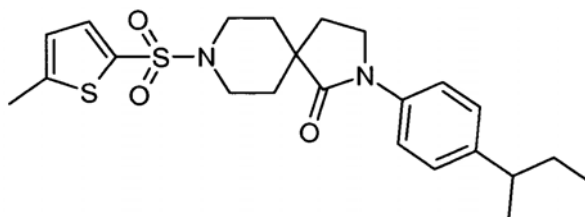
10 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 433,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de tiofen-2-sulfonilo y 4-sec-butil-fenilamina.

15 Ejemplo 44: 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



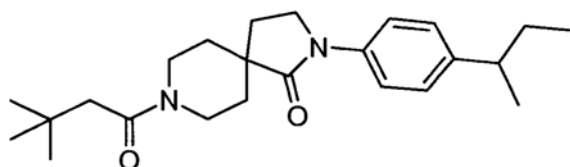
20 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 436,22 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de morfolin-4-sulfonilo y 4-sec-butil-fenilamina.

Ejemplo 45: 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



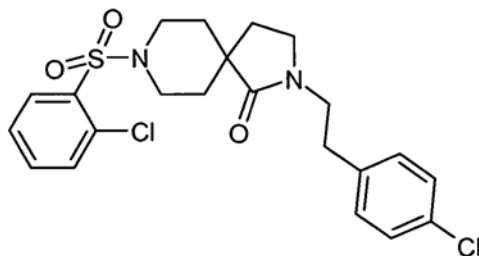
25 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 447,17 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 5-metiltiofen-2-sulfonilo y 4-sec-butil-fenilamina.

30 Ejemplo 46: 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



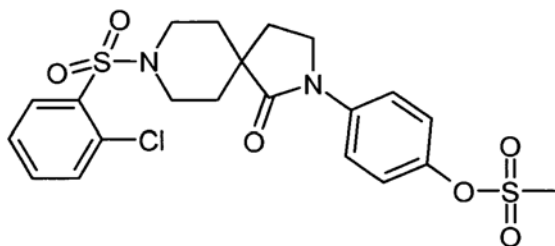
Sólido blanco crudo. EM (ESI): 385,5 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 7 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de terc-butilacetilo y 4-sec-butil-fenilamina.

5 Ejemplo 47: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10 Sólido cristalino amarillo claro. EM (ESI): 467,09 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 2-(4-clorofenil)-etilamina.

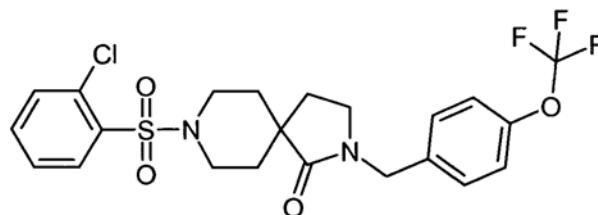
Ejemplo 48: 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico



15 Sólido marrón claro. EM (ESI): 499,07 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-amino-feniléster del ácido metansulfónico (síntesis: S. Kobayashi, et al.; Synlett. 2000, p 883).

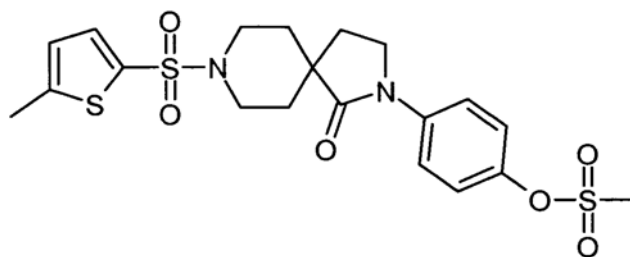
20

Ejemplo 49: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



25 Aceite viscoso amarillo claro. EM (ESI): 503,10 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-(trifluorometoxi)-bencilamina.

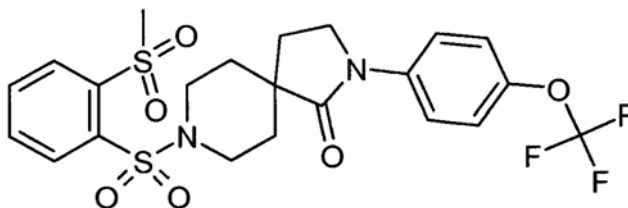
30 Ejemplo 50: 4-[8-(5-metil-tiofen-2-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico



35 Sólido marrón. EM (ESI): 485,08 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 5-metil-tiofen-2-

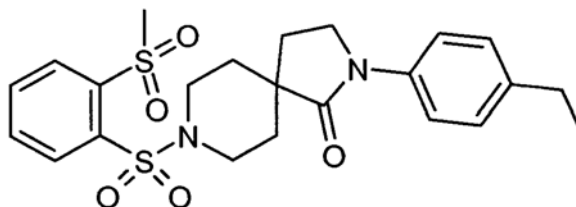
sulfonilo y 4-amino-feniléster del ácido metansulfónico.

Ejemplo 51: 8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



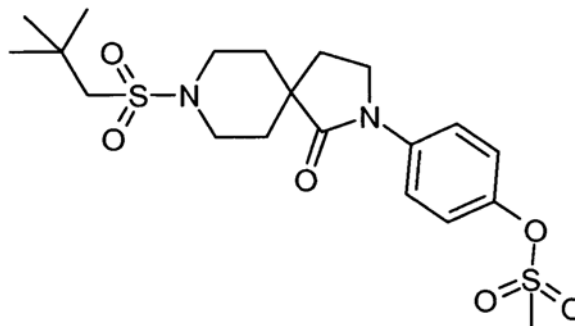
5
10 Sólido blanco. EM (ESI): 533,10 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metansulfonil-bencensulfonilo y 4-(trifluorometoxi)-anilina.

Ejemplo 52: 2-(4-etilfenil)-8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



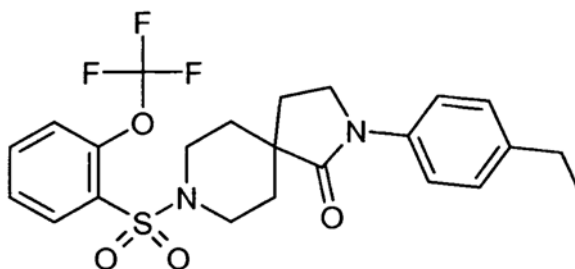
15 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 413,20 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metansulfonil-bencensulfonilo y 4-etilanilina.

Ejemplo 53: 4-[8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico



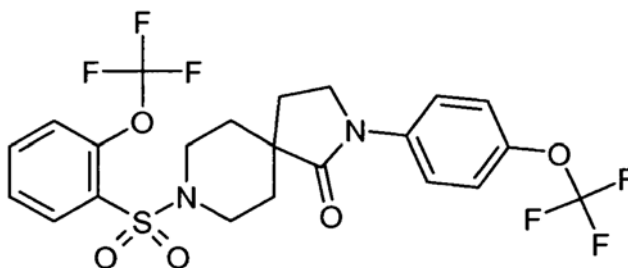
25 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 459,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2,2-dimetilpropan-1-sulfonilo y 4-amino-feniléster del ácido metansulfónico.

Ejemplo 54: 2-(4-etilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



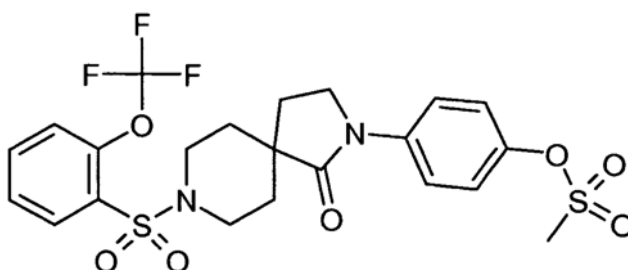
30 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 483,15 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-etilanilina.

Ejemplo 55: 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



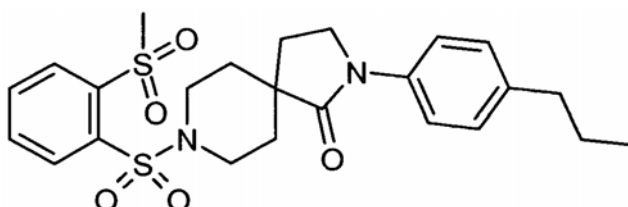
5 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 539,10 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(trifluorometoxi)-anilina.

10 Ejemplo 56: 4-[1-oxo-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico



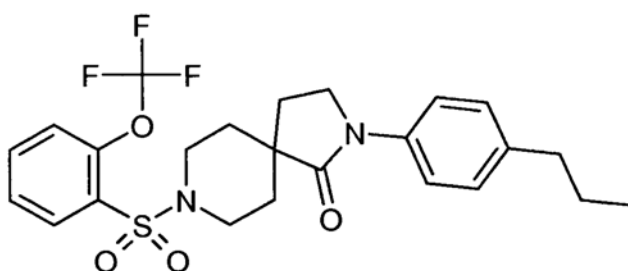
15 Sólido marrón claro. EM (ESI): 549,09 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-amino-feniléster del ácido metansulfónico.

Ejemplo 57: 8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2-(4-propilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



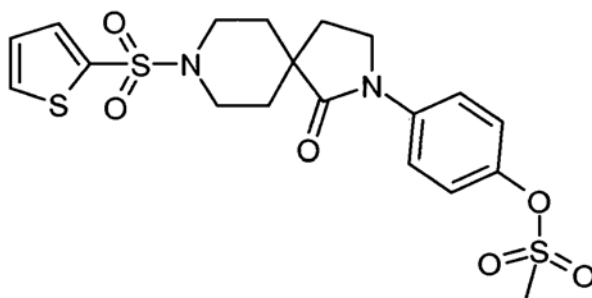
20 Sólido blanco. EM (ESI): 491,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metansulfonil-bencensulfonilo y 4-propilanilina.

25 Ejemplo 58: 2-(4-propilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



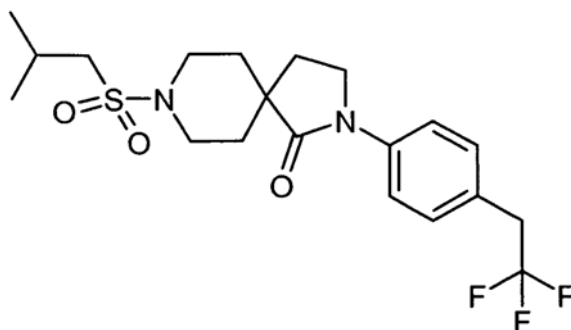
30 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 497,17 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-propilanilina.

Ejemplo 59: 4-[1-oxo-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico



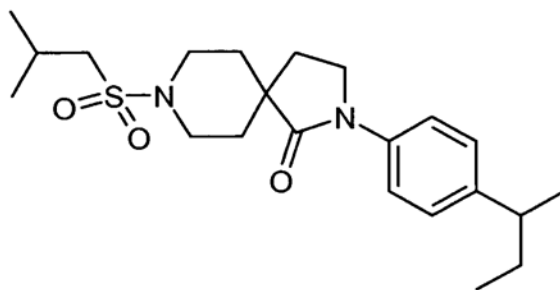
5 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 471,07 (MH^+). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de tiofen-2-sulfonilo y 4-amino-feniléster ácido metansulfónico.

Ejemplo 60: 8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



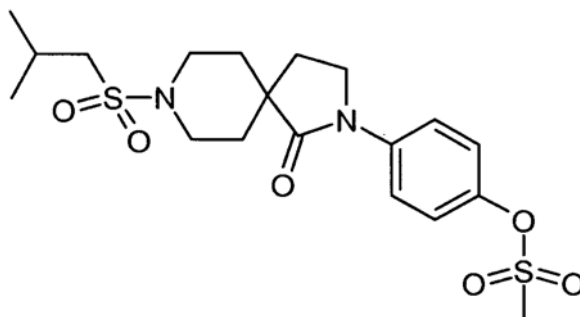
10 Sólido cristalino blanco. EM (ESI): 433,19 (MH^+). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonyl y 4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilamina.

15 Ejemplo 61: 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



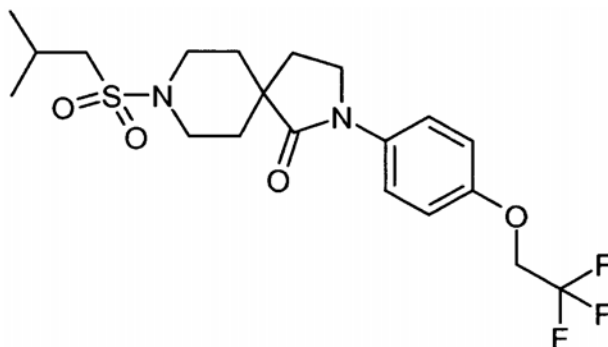
20 Sólido blanco. EM (ESI): 407,23 (MH^+). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonyl y 4-sec-butil-fenilamina.

25 Ejemplo 62: 4-[8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico



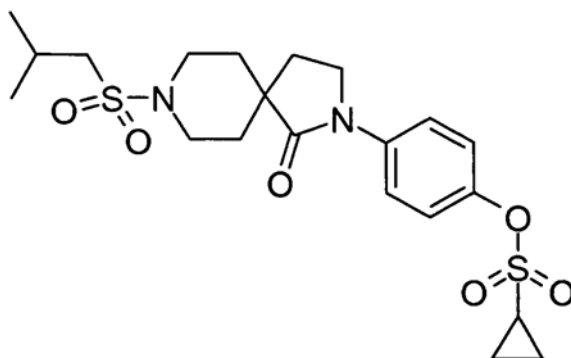
Sólido marrón claro. EM (ESI): 445,14 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo y 4-amino-feniléster del ácido metansulfónico.

5 Ejemplo 63: 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10 Sólido marrón claro. EM (ESI): 449,17 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo y 4-amino-feniléster del ácido metansulfónico.

15 Ejemplo 64: 4-[8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido ciclopropansulfónico

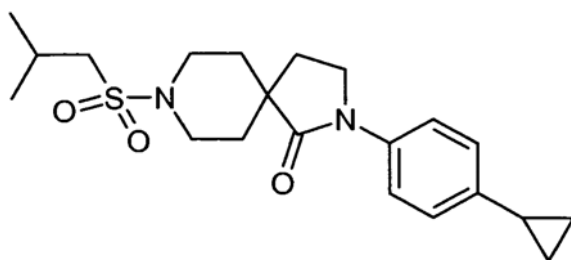


20 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 471,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo y 4-amino-feniléster ácido ciclopropansulfónico.

Preparación del 4-amino-feniléster del ácido ciclopropansulfónico utilizado con anterioridad:

25 Este material se preparó a partir de 4-nitro-feniléster del ácido ciclopropansulfónico (J. F. King et al; Fosforus, Sulfur and Silicon and the Related Elements; 1-4; 1993; p 445) (1,096 g) mediante hidrogenación con Pd/C al 10% con etanol/AcOEt como disolvente (10 ml/15 ml) de forma análoga al ejemplo 4 paso ii). Aceite amarillo (0,55 g). EM (ESI): 214,2 (MH⁺).

30 Ejemplo 65: 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

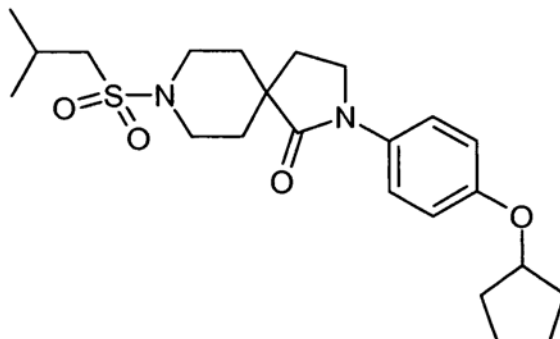


Sólido blanco crudo. EM (ESI): 391,2 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a

partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo y 4-cilopropilánilina.

5

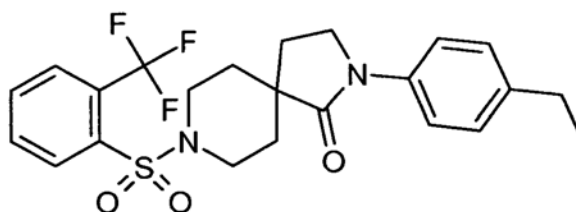
Ejemplo 66: 2-(4-ciclopentiloxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10

Sólido rosa. EM (ESI): 435,23 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo y 4-(ciclopentiloxi)-anilina.

Ejemplo 67: 2-(4-etilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

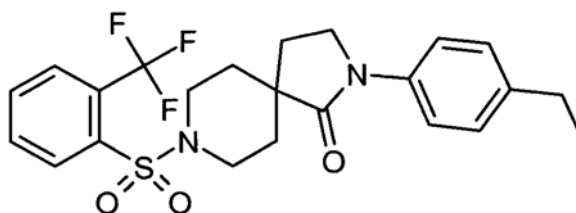


15

Sólido blanco crudo. EM (ESI): 467,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-etilanilina.

20

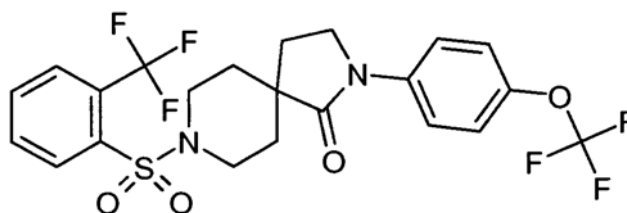
Ejemplo 67: 2-(4-etilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25

Sólido blanco crudo. EM (ESI): 467,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-etilanilina.

Ejemplo 68: 2-(4-trifluorometoxifenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

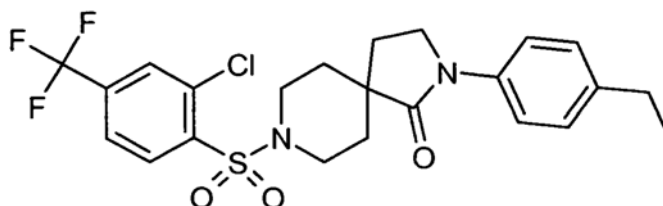


30

Sólido blanco crudo. EM (ESI): 523,11 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-(trifluorometoxi)-anilina.

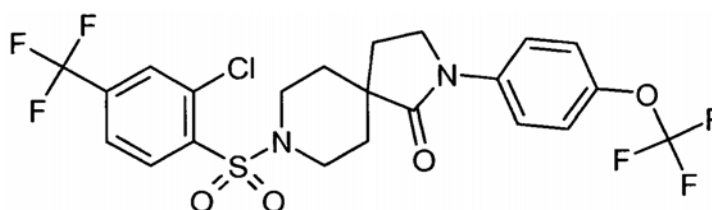
35

Ejemplo 69: 8-(2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



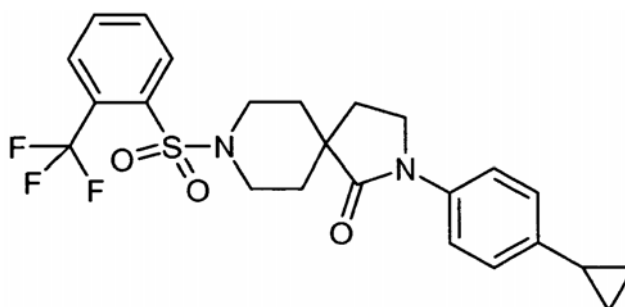
5 Sólido marrón claro. EM (ESI): 501,12 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), 2-cloro-4-trifluorometilcloruro de bencensulfonilo y 4-etilanilina.

10 Ejemplo 70: 8-(2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



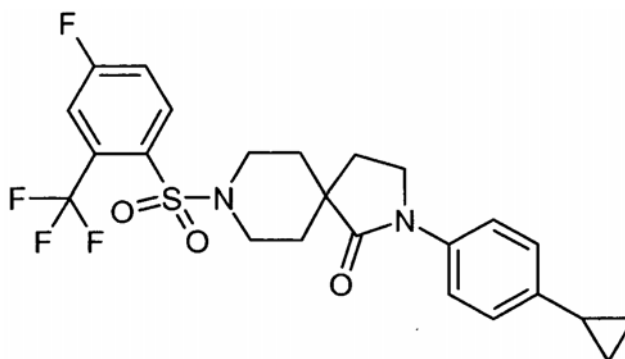
15 Sólido blanco. EM (ESI): 557,07 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonilo y 4-(trifluorometoxi)-anilina.

Ejemplo 71: 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



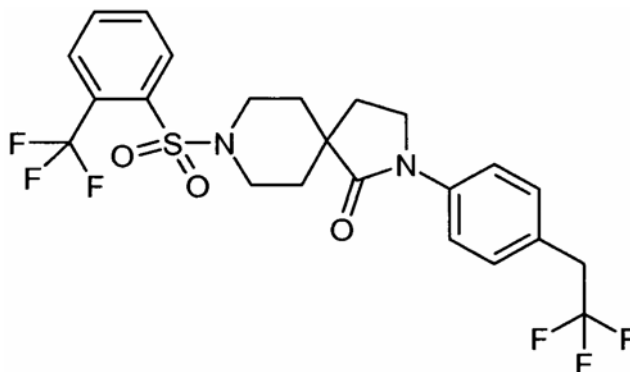
20 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 479,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-ciclopropilanilina.

25 Ejemplo 72: 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



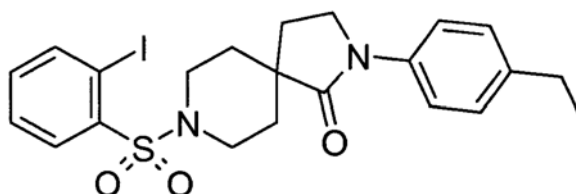
30 Sólido marrón claro. EM (ESI): 497,15 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-ciclopropilanilina.

Ejemplo 73: 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



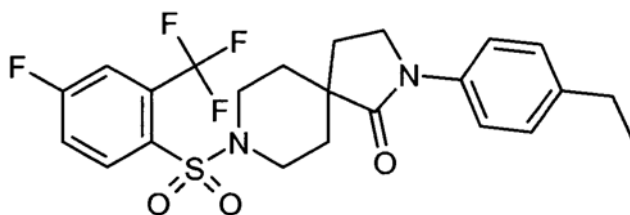
5 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 521,13 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoroetil)-anilina.

10 Ejemplo 74: 2-(4-etilfenil)-8-(2-yodo-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



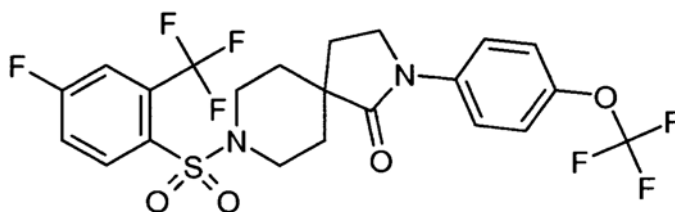
15 Sólido amorfo marrón. EM (ESI) 525,07 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-yodo-bencensulfonilo y 4-(etil)-anilina.

Ejemplo 75: 2-(4-etilfenil)-8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



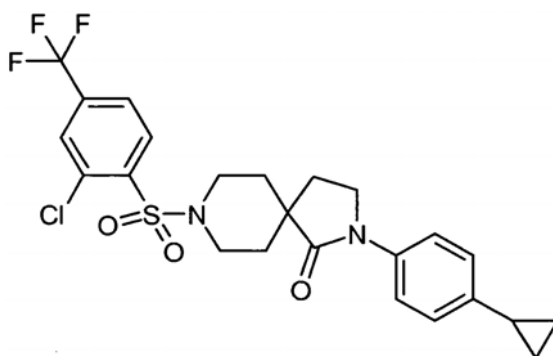
20 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 485,15 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-etilanilina.

25 Ejemplo 76: 8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



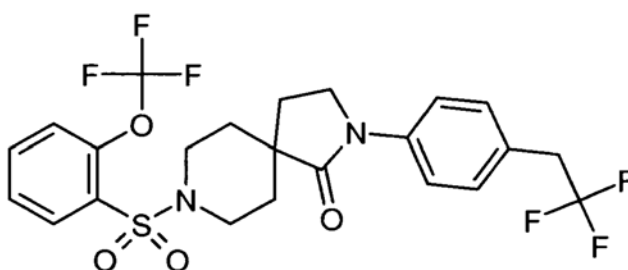
30 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 541,10 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoroetil)-anilina.

35 Ejemplo 77: 8-(2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



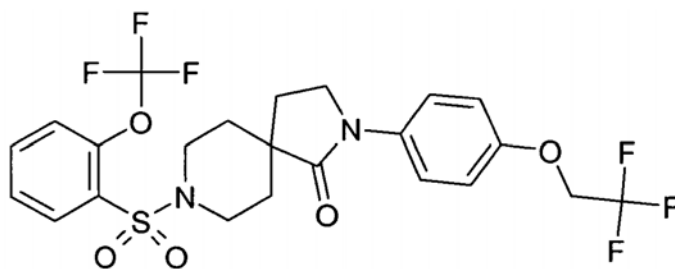
5 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 513,12 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 4-cloro-4-trifluorometilbencensulfonilo y 4-ciclopropilánilina.

Ejemplo 78: 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



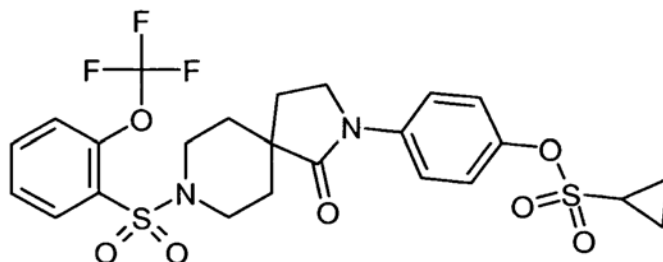
10 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 537,12(MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoroetil)-anilina.

15 Ejemplo 79: 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



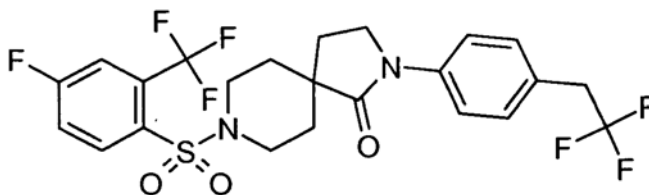
20 Sólido marrón. EM (ESI): 553,12 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina.

Ejemplo 80: 4-[1-oxo-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido ciclopropansulfónico



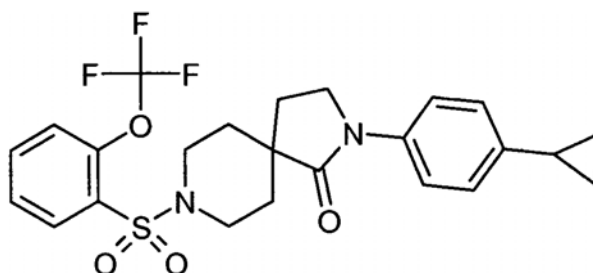
25 Sólido marrón claro. EM (ESI): 575,11 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-amino-feniléster del ácido ciclopropansulfónico.

Ejemplo 81: 8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



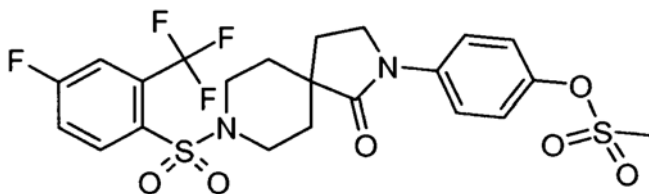
5 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 539,12 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoroetil)-anilina.

10 Ejemplo 82: 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



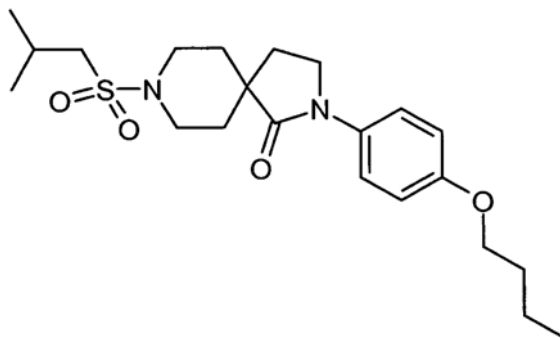
15 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 495,15 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(ciclopropil)-anilina.

20 Ejemplo 83: 4-[8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico



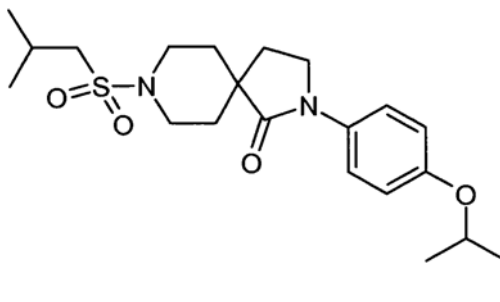
25 Sólido marrón. EM (ESI): 551,09 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-amino-feniléster del ácido metansulfónico.

Ejemplo 84: 2-(4-butoxilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



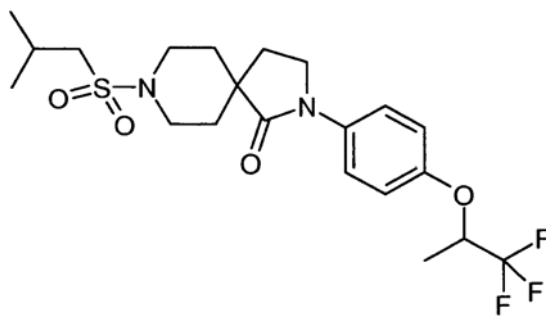
30 Sólido marrón claro. EM (ESI): 423,23 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo y 4-butoxi-anilina.

Ejemplo 85: 2-(4-sec-butoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



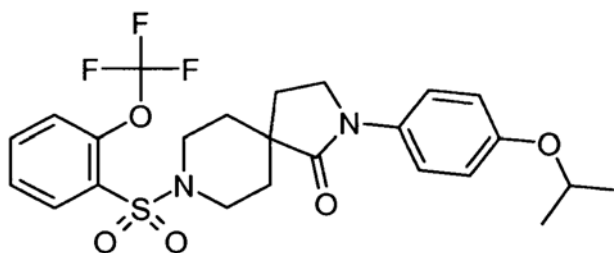
5 Sólido marrón claro. EM (ESI): 423,23 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonyl y 4-sec-butoxi-anilina.

10 Ejemplo 86: 8-(2-metilpropan-1-sulfonyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



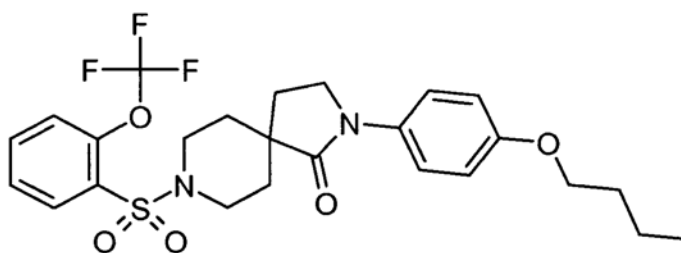
15 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 463,18 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonyl, 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-anilina.

Ejemplo 87: 2-(4-isopropoxifenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



20 Sólido marrón claro. EM (ESI): 513,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonyl y 4-isopropoxi-anilina.

25 Ejemplo 88: 2-(4-butoxifenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

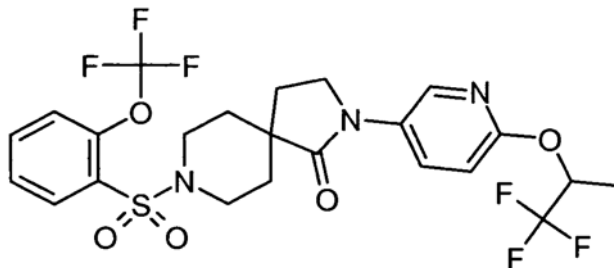


30 Sólido marrón claro. EM (ESI): 527,18 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-

bencensulfonilo y 4-butoxi-anilina.

Ejemplo 89: 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

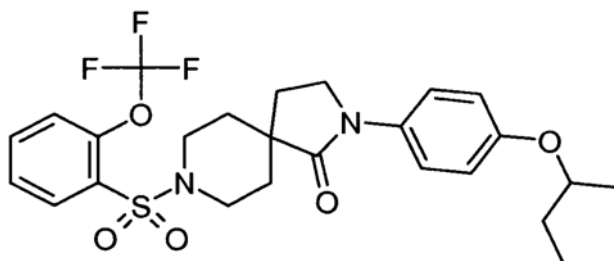
5



10

Sólido marrón claro. EM (ESI): 568,13 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-ilamina.

Ejemplo 90: 2-(4-sec-butoxifenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

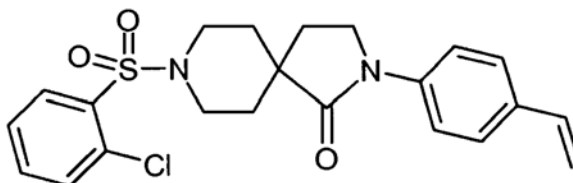


15

Sólido marrón. EM (ESI): 527,18 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-sec-butoxi-anilina.

20

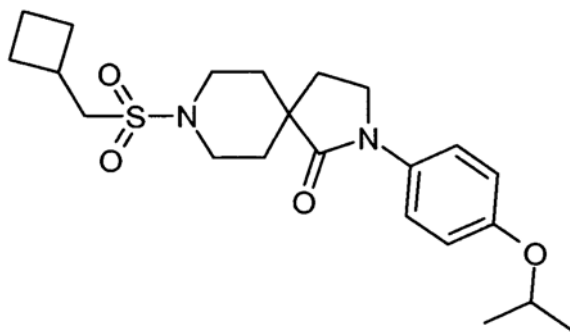
Ejemplo 91: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-vinil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25

Sólido blanco. EM (ESI): 431,3 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-cloro-bencensulfonilo y 4-aminoestireno.

Ejemplo 92: 8-ciclobutilmetansulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



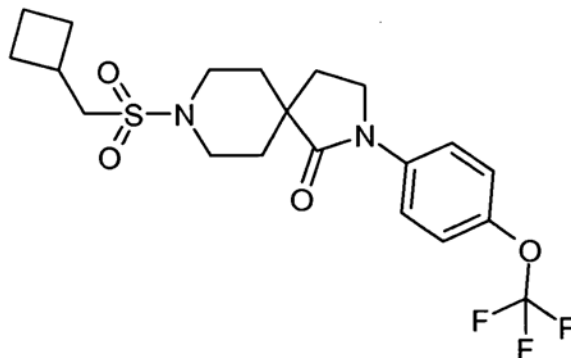
30

Sólido marrón claro. EM (ESI): 421,21 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D)

a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de ciclobutilmetansulfonilo, 4-isopropoxi-anilina.

5

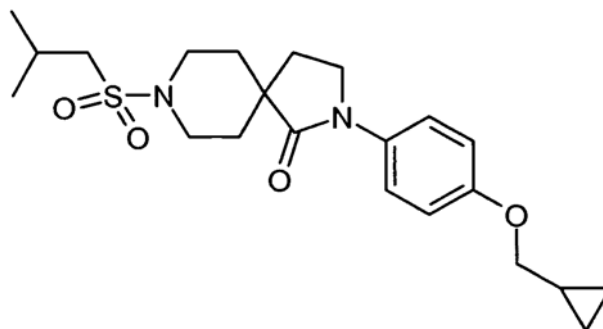
Ejemplo 93: 8-ciclobutilmetansulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10

Sólido marrón claro. EM (ESI): 447,15 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de ciclobutilmetansulfonilo, 4-(trifluorometoxi)-anilina.

Ejemplo 94: 2-(4-ciclopropilmetoxifenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

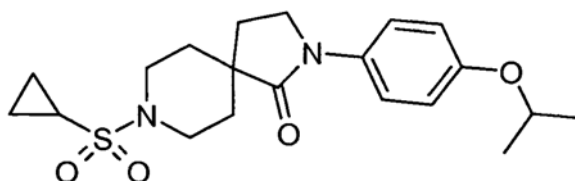


15

Sólido gris. EM (ESI): 421,21 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo, 4-ciclopropilmetoxi-anilina.

20

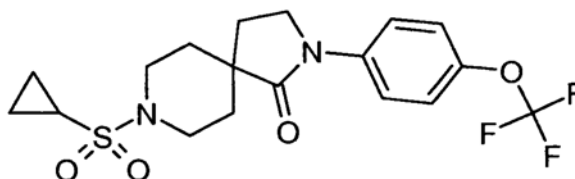
Ejemplo 95: 8-ciclopropansulfonil-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25

Sólido blanco crudo. EM (ESI): 393,18 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de ciclopropansulfonilo, 4-isopropoxi-anilina.

Ejemplo 96: 8-ciclopropansulfonil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

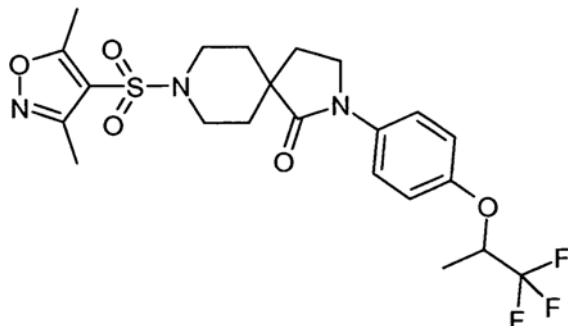


30

Sólido blanco. EM (ESI): 419,12 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a

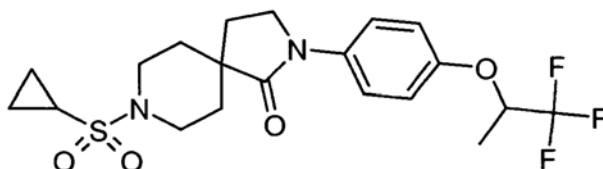
partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de ciclopropanosulfonilo, 4-(trifluorometoxi)-anilina.

5 Ejemplo 97: 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



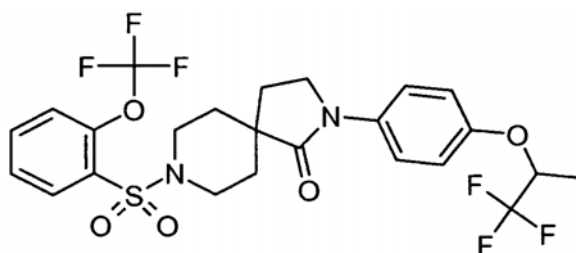
10 Sólido marrón claro. EM (ESI): 502,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina.

Ejemplo 98: 8-ciclopropanosulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



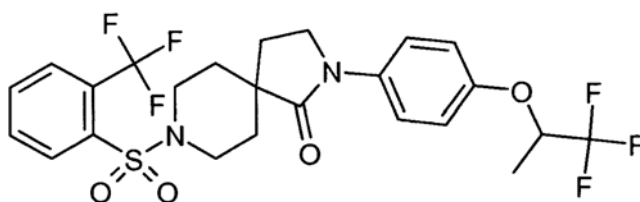
15 Sólido blanco. EM (ESI): 447,15 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de ciclopropanosulfonilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina.

20 Ejemplo 99: 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



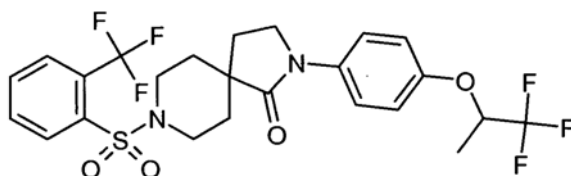
25 Sólido marrón. EM (ESI): 567,13 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina.

30 Ejemplo 100: 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



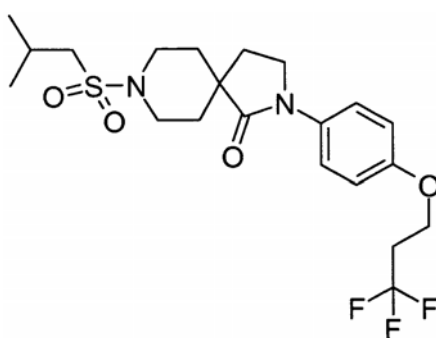
35 Sólido marrón claro. EM (ESI): 551,14 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina.

Ejemplo101: 2-(4-isopropoxifenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



5 Sólido marrón claro. EM (ESI): 551,14 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina.

10 Ejemplo 102: 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



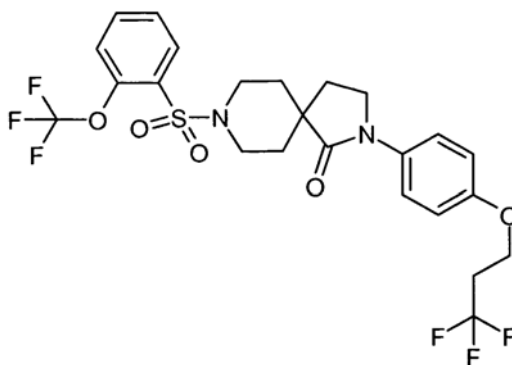
15 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 463,2 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo, 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilamina.

Preparación de 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilamina utilizado en la reacción anterior:

20 i) Se añadió 1-fluoro-4-nitro-benceno (10,057 g) y Cs₂CO₃ (28,725 g) a TA a una solución de a 3,3,3-trifluoro-propan-1-ol (6,22 g) en acetonitrilo (200 ml) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla de la reacción se refrigeró a RT, se repartió entre AcOEt y agua helada, las capas se separaron, se secaron con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con gel de sílice (eluyente: AcOEt/heptano: gradiente 3-5 %) para proporcionar 1-nitro-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benceno en forma de un líquido amarillo claro (3,5 g). EM (EI): 235 (M⁺).

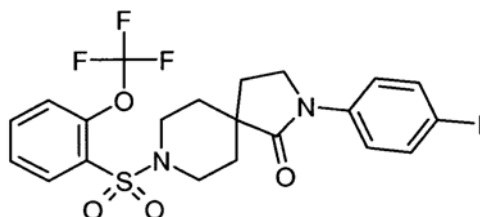
25 ii) Se hidrogenó el 1-nitro-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benceno (1,4 g) en metanol (50 ml) con Pd/C a TA y a presión atmosférica durante 12 h., como es habitual. El catalizador se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar la 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilamina deseada (0,45 g) en forma de un sólido marrón claro. EM (ESI): 206,1 (MH⁺).

30 Ejemplo 103: 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



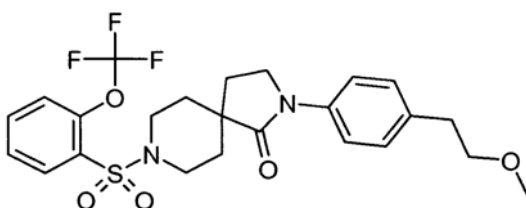
35 Sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI):567,2 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilamina.

Ejemplo 104: 2-(4-yodo-fenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



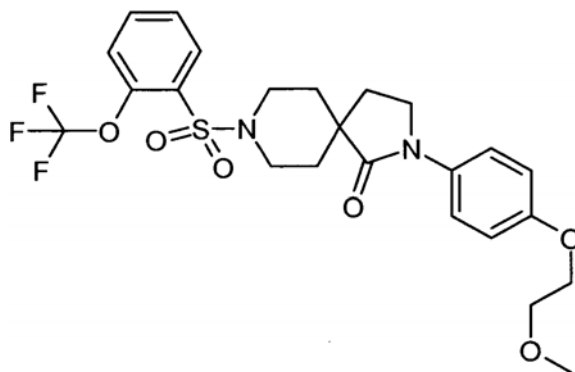
5 Sólido blanco. EM (ESI): 571,0 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-yodo-anilina.

10 Ejemplo 105: 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



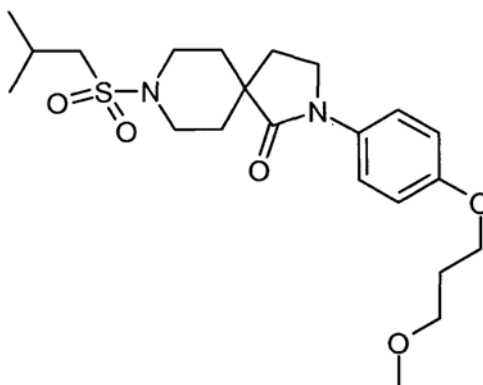
15 Sólido amarillo claro. EM (ESI): 513,3 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(2-metoxi-etil)-fenilamina.

Ejemplo 106 2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



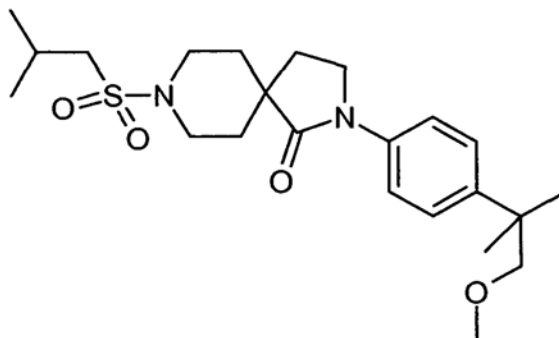
20 Sólido marrón claro. EM (ESI): 529,16 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina.

25 Ejemplo 107: 2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



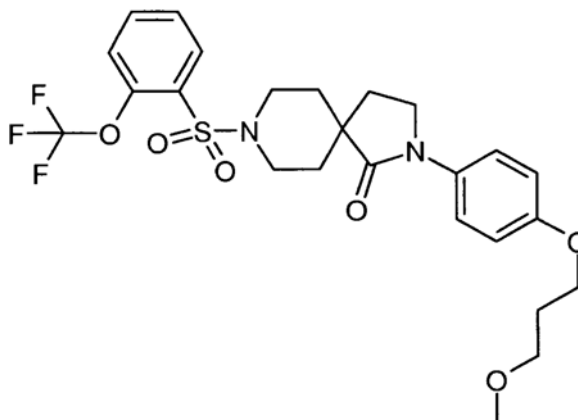
Sólido blanco crudo. EM (ESI): 439,22(MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo, 4-(3-metoxi-propoxi)-fenilamina.

5 Ejemplo 108: 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenil]-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



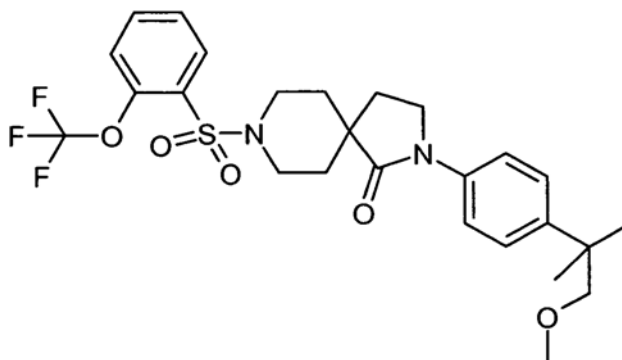
10 Sólido amarillo claro. EM (ESI): 437,24 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo, 4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenilamina (síntesis: Ch. Tegley et al, patente WO 2005 021532).

Ejemplo 109: 2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



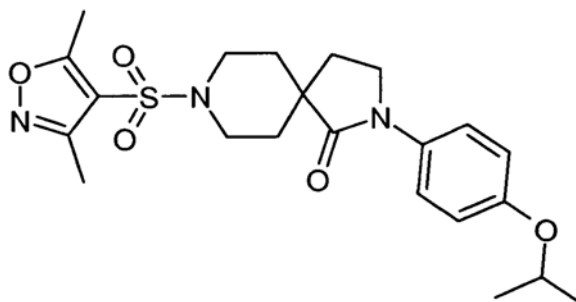
15 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 543,17(MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(3-metoxi-propoxi)-fenilamina..

20 Ejemplo 110: 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



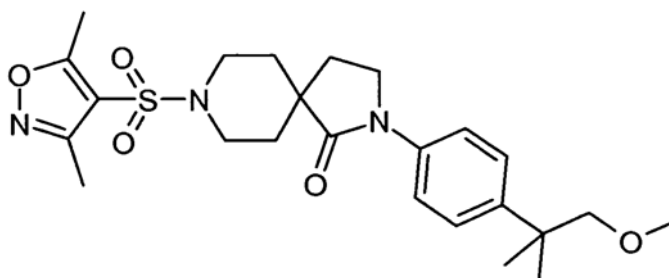
25 Sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 541,19 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo y 4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenilamina.

Ejemplo 111: 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-isopropoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



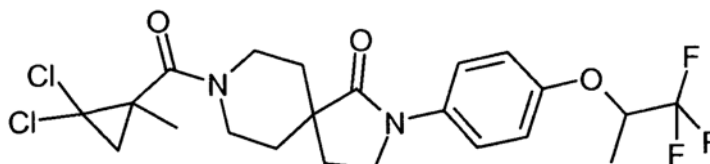
5 Sólido blanco crudo. EM (ESI): 448,19 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo, 4-isopropoxi-anilina.

10 Ejemplo 112: 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



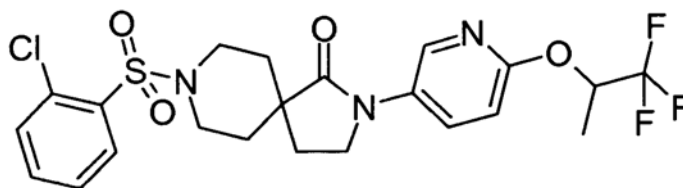
15 Sólido blanco crudo. EM (ESI):476,22 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo, 4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-fenilamina.

20 Ejemplo 113: 8-(2,2-dicloro-1-metilciclopropancarbonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



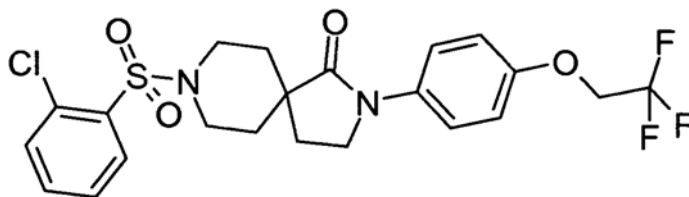
25 Sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 493,2 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 13 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), ácido 2,2-dicloro-1-metilciclopropanecarboxílico, 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina.

Ejemplo 114: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (rac)



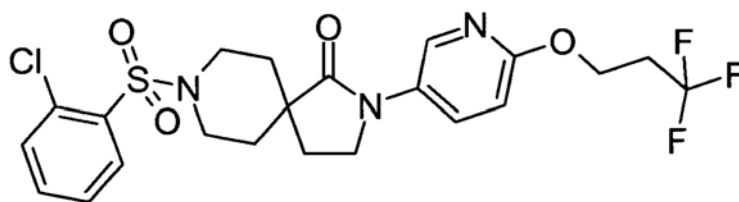
30 Sólido cristalino blanco crudo..EM (ESI): 518,0 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-ilamina.

35 Ejemplo 115: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



5 Sólido cristalino marrón claro. EM (ESI): 503,1 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina.

Ejemplo 116: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



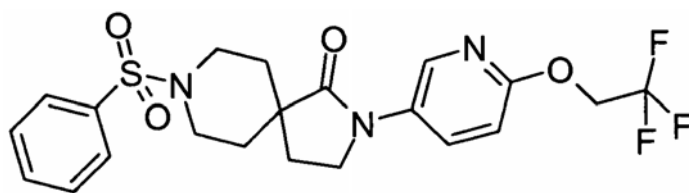
10 Sólido cristalino marrón. EM (ESI): 518,1 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridin-3-ilamina.

15 Preparación de la 6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridin-3-ilamina utilizada en la reacción anterior:

20 i) Se añadió bajo refrigeración con hielo NaH (0,826 g, suspensión al 55% en aceite) a una solución de 2-cloro-5-nitro-piridina (2,5 g) y 1-3,3,3-trifluoro-propan-1-ol (1,097 g) en DMF (50 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 3 h. a TA y se repartió entre dietiléter y agua, Las capas se separaron y se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar 5-nitro-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridina cruda en forma de un aceite marrón oscuro, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

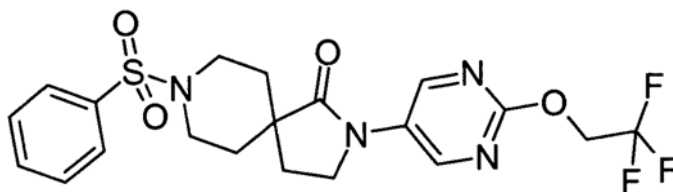
25 ii) Se hidrogenó la 5-nitro-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridina (2,37 g) en metanol (40 ml) con Pd/C (10%, 350mg) a TA y a presión atmosférica durante 12 h. Entonces el catalizador se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar la 6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridin-3-ilamina deseada (2,37 g) en forma de un aceite marrón oscuro que se utilizó directamente sin purificación adicional.

30 Ejemplo 117: 8-bencensulfonil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



35 Sólido cristalino marrón claro. EM (ESI): 470,3. (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de bencensulfonilo y 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilamina.

Ejemplo 118: 8-bencensulfonil-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

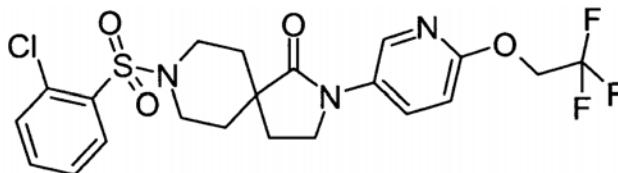


40 Sólido cristalino marrón. EM (ESI): 471,3. (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de

bencensulfonilo y 2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-ilamina.

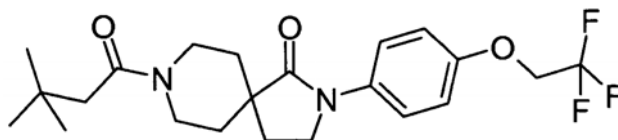
La 2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-ilamina, utilizada en la reacción anterior, se preparó de forma análoga a la amina del ejemplo 116 pasos i) y ii) a partir de 2-cloro-5-nitro-pirimidina (2 g), 2,2,2-trifluoro-etanol (1,63 g) y la hidrogenación subsiguiente en forma de un aceite marrón (2,175 g), que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 119: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



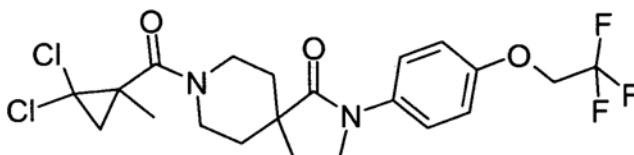
Sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 504,1. (MH^+). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilamina.

Ejemplo 120: 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



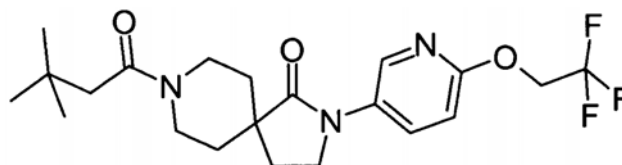
Sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 427,3 (MH^+). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 7 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de terc-butilacetilo y 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina.

Ejemplo 121: 8-(2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarbonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



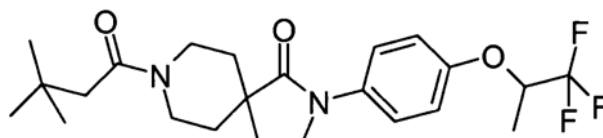
Sólido cristalino marrón. EM (ESI): 480,2 (MH^+). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 13 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), ácido 2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarbónico, 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina.

Ejemplo 122: 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



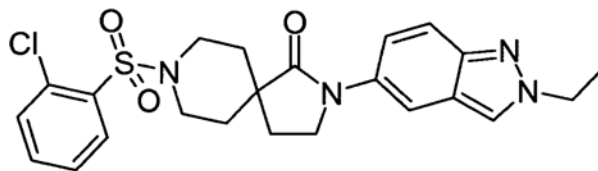
Sólido cristalino marrón. EM (ESI): 428,4 (MH^+). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 7 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de terc-butilacetilo y 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilamina.

Ejemplo 123: 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



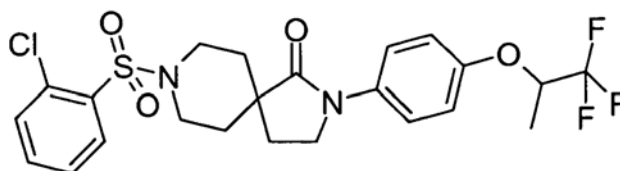
Sólido cristalino blanco. EM (ESI): 441,3 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 7 pasos A) y B) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de terc-butilacetilo y 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina.

5 Ejemplo 124: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-etil-2H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



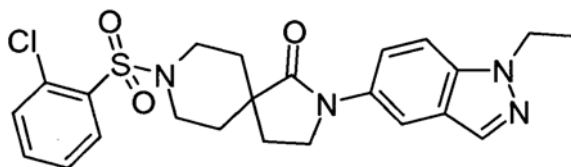
10 Sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 473,1 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 2-etil-2H-indazol-5-ilamina (para la síntesis: Kamel et al.; Journal fuer Praktische Chemie, 31; 1966; 100).

15 Ejemplo 125: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



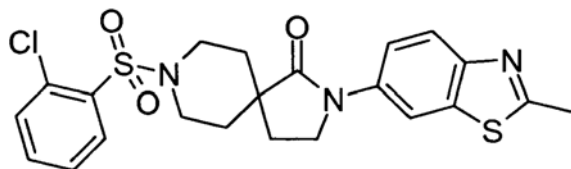
20 Sólido cristalino marrón claro. EM (ESI):517,1. (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenilamina.

Ejemplo 126: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



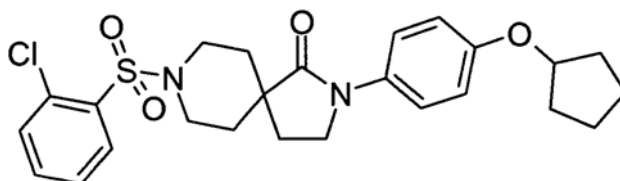
25 Sólido cristalino marrón claro. EM (ESI): 473,2 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 1-etil-1H-indazol-5-ilamina (para la síntesis: Chakrabarty et al. Tetrahedron; 64; 2008; 6711).

30 Ejemplo 127: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-metilbenzotiazol-6-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



35 Sólido cristalino amarillo claro. EM (ESI): 476,1 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 2-metilbenzotiazol-6-ilamina.

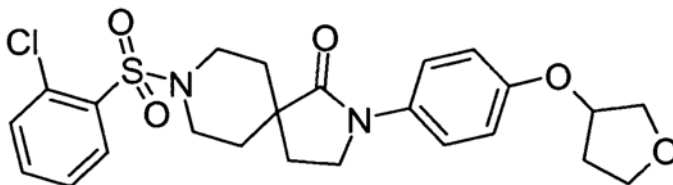
Ejemplo 128: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopentiloxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



40

Sólido cristalino marrón claro. EM (ESI): 489,3 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-ciclopentiloxifenilamina (síntesis: Fortin et al.; Bioorganic and Medicinal Chemistry; 16; 2008; 7477).

Ejemplo 129: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



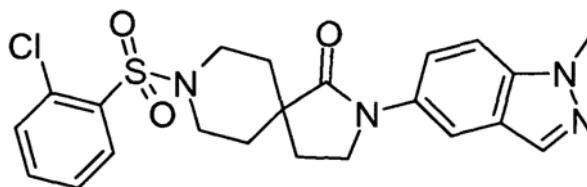
Sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 491,3 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenilamina.

Preparación del material de inicio, (4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenilamina:

i) Se añadió bajo refrigeración con hielo NaH (0,916 g, suspensión al 55% en aceite) a una solución de 1-fluoro-4-nitro-benceno (2,82 g) y tetrahidrofuran-3-ol (1,85g) en DMF (20ml) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 3 h. a RT. Entonces se repartió entre dietiléter y agua, las capas se separaron, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar 3-(4-nitro-fenoxi)-tetrahidrofurano en forma de un aceite marrón (3,75 g), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

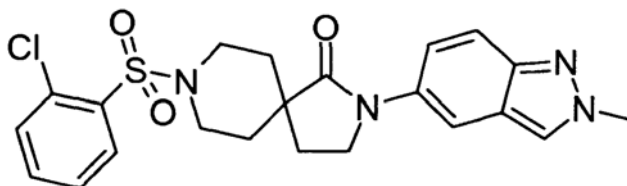
ii) Se hidrogenó el 3-(4-nitro-fenoxi)-tetrahidrofurano (3,75 g) en etanol (30 ml) con Pd/C (10%, 500 mg) a TA y presión atmosférica durante 12 h. El catalizador se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar la 4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenilamina deseada (3,75 g) en forma de un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/heptano 1:1) y se utilizó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 130: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(1-metilH-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



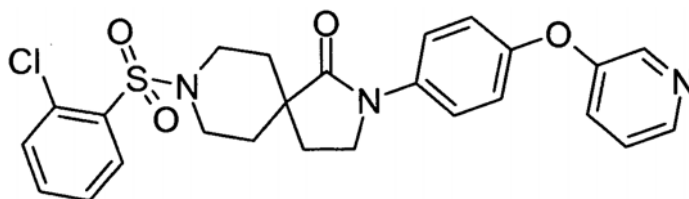
Sólido cristalino marrón claro. EM (ESI): 459,4 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 1-metilH-indazol-5-ilamina (síntesis: Fries et al, Justus Liebigs Annalen der Chemie; 454; 1927; 306).

Ejemplo 131: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-metil2H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



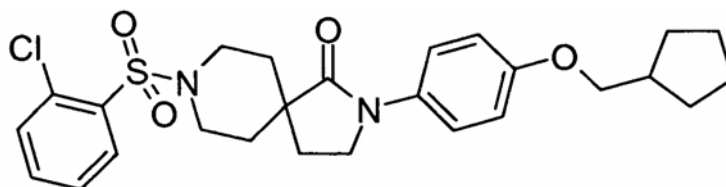
Sólido cristalino blanco crudo. EM (ESI): 459,3 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 2-metil2H-indazol-5-ilamina (síntesis: Boyer, et al; Journal of Chemical Research, Miniprint; Inglés; 11; 1990; 2601).

Ejemplo 132: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



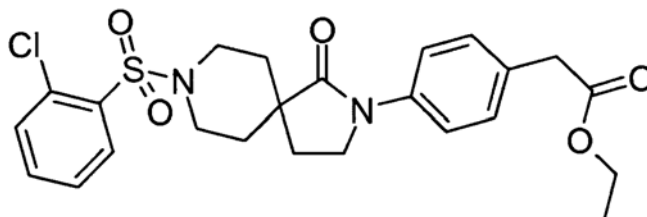
5 Sólido cristalino marrón. EM (ESI): 498,2 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-(piridin-3-iloxi)-fenilamina (síntesis: Yoneda et al; Yakugaku Zashi; 77; 1957; 944; Chem.Abstr.; 1958; 2855).

Ejemplo 133: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopentilmetoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

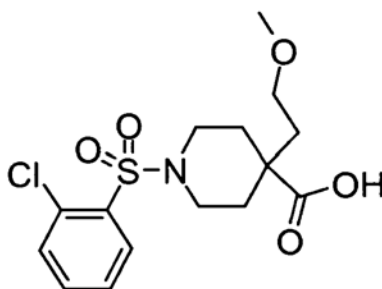


10 Sólido cristalino marrón claro. EM (ESI): 503,2 (MH⁺). Este ejemplo se preparó de forma análoga al ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo 1 paso B)), cloruro de 2-clorobencensulfonilo y 4-ciclopentilmetoxifenilamina.

15 Ejemplo 134: etiléster del ácido {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acético

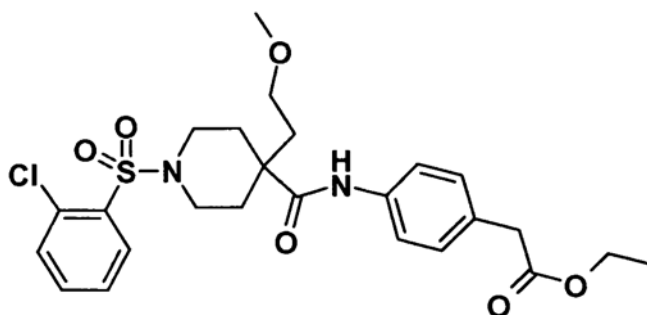


20 Paso A): ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico



25 El etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,5 g) se disolvió en MeOH (8 ml), se añadieron 3M de NaOH acuoso (6,41 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h. a 60°C para completar la reacción. El disolvente se evaporó, el residuo se acidificó con 3M de HCl acuoso y se extrajo con diclorometano. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con suero salino, se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (0,519 g) en forma de un sólido marrón claro. EM (ESI): 360,1 (M-H)-.

30 Paso B): etiléster del ácido (4-[[1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-fenil)-acético

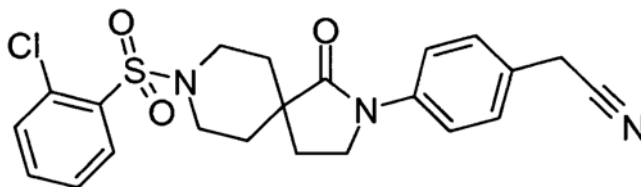


5 El ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (2,82 g) se disolvió en THF (30 ml) bajo una atmósfera de argón a TA y entonces se trató secuencialmente con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (3,26 g), etiléster del ácido (4-amino-fenil)-acético (1,536 g) y N-metilmorfolina (1,04 ml). La mezcla de la reacción se agitó 12 h. a RT, y 1 h. bajo reflujo para completar la reacción. La mezcla se repartió entre AcOEt y 1N de HCl/agua, las capas se separaron; la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y entonces se sustrajo al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/AcOEt, 19/1-9/1) para proporcionar el etiléster del ácido (4-[[1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-fenil)-acético (2,47 g), que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso C): etiléster del ácido {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acético

15 El etiléster del ácido (4-[[1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-fenil)-acético (2,47 g) en tolueno (50 ml) se trató con cloruro de dimetilaluminio en heptano (1 molar, 5 ml) bajo una atmósfera de argón a RT, y entonces se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción se refrigeró a TA y se repartió entre AcOEt y 1N de HCl acuoso/agua. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar el etiléster del ácido {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acético en forma de un sólido marrón claro. EM (EI): 491,2(M⁺).

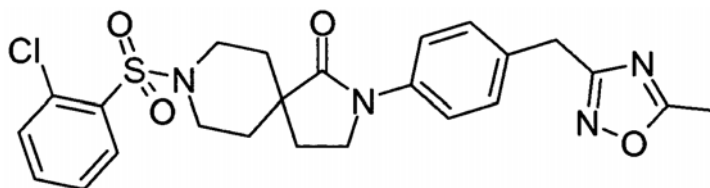
Ejemplo 135: {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetonitrilo



25 Este material se preparó a partir del etiléster del ácido (4-[[1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-fenil)-acético, compuesto del ejemplo 134), de la siguiente manera:

30 Primero, se hidrolizó el etiléster del ácido (4-[[1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-fenil)-acético (1,94 g) mediante la utilización de procedimientos estándar (THF/MEOH/1M de LiOH acuoso, 10 ml de cada, RT y 2 h. de tiempo de reacción) hasta formar el ácido correspondiente (1,79 g). Entonces el ácido se convirtió en la correspondiente (1,76 g) mediante la utilización de procedimientos estándar: THF (30 ml), CDI (690 mg), reflujo durante 20 min., entonces se añadió un gran exceso de carbamato de amonio, 1 h. de reflujo para completar la reacción. Entonces, la amida (1,76 g) se deshidrató utilizando procedimientos estándar: tratamiento con trifluoroacético anhídrido (0,645 ml) en CH₂Cl₂ (30 ml) durante 12 h. a TA para proporcionar el {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetonitrilo deseado (1,69 g) en forma de un sólido cristalino blanco. EM (ESI): 444,3 (MH⁺).

Ejemplo 136: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



40 El material se preparó de la siguiente manera: {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetonitrilo, compuesto del ejemplo 135):

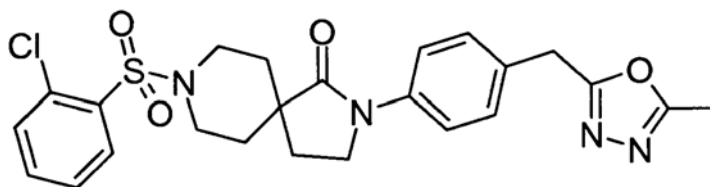
Paso A) Conversión del {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetonitrilo a la N-hidroxi-acetamida correspondiente:

5 Esto se llevó a cabo mediante la utilización de los procedimientos estándar de la literatura con el calentamiento del nitrilo anterior (1g) en MeOH (20 ml) con clorhidrato de hidroxialamina (695 mg) y NaHCO₃ (840 mg) durante 6 h. para proporcionar, tras del tratamiento acuoso, la 2-{4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acetamida deseada en forma de una espuma blanca que se utilizó en el siguiente paso.

10 Paso B) 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

La 2-{4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acetamida (150 mg) se trató a TA con acético anhídrido (40 ml) y entonces se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada en forma de un sólido cristalino amarillo claro. EM (ESI): 502,1 (MH⁺).

Ejemplo 137: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



20 El material se preparó de la siguiente manera a partir de {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetonitrilo, compuesto del ejemplo 135):

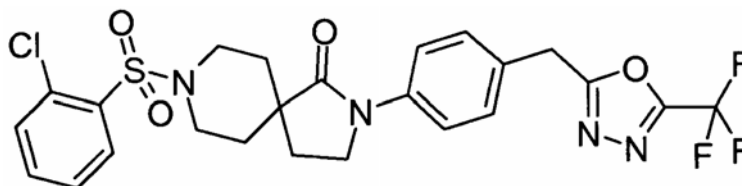
25 Paso A) Conversión del {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetonitrilo a la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona:

De acuerdo con los procedimientos establecidos en la literatura (por ejemplo, Peet et al, J. Heterocyclic Chem 1989, 23, 713), bajo el tratamiento del {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetonitrilo (700 mg) con acido sódico (530 mg) y cloruro de amonio (650 mg) en MeOH (15 ml), el calentamiento subsiguiente bajo reflujo durante 12 h. y el tratamiento acuoso habitual, se obtuvo el tetrazol deseado (403 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso B) 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona:

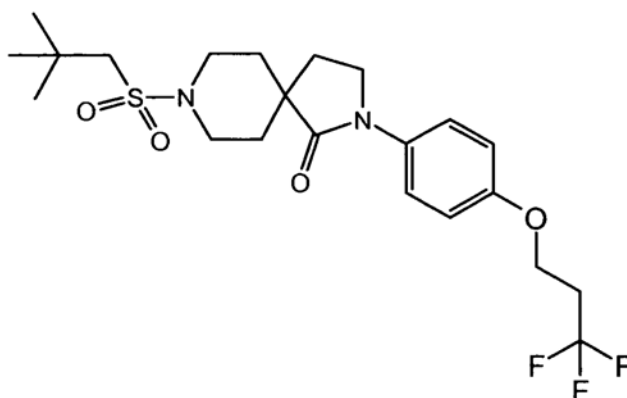
35 Esencialmente, este material se obtuvo siguiendo un procedimiento descrito en la literatura (Jurisic et al, Synth. Comm. 1994, p 1575) a partir de la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona anterior (135 mg) bajo el tratamiento con acético anhídrido (2ml), en CH₂Cl₂ (2ml), el calentamiento bajo reflujo durante 30 minutos y el subsiguiente tratamiento acuoso habitual para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (133 mg) en forma de un sólido cristalino marrón claro. EM (ESI): 501,1 (MH⁺).

Ejemplo 138: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-trifluorometil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



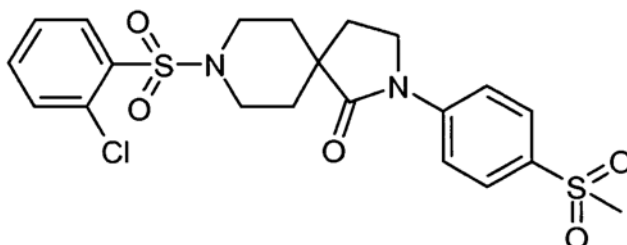
45 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 137 paso B) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (167 mg), el material del ejemplo 137 paso A) y trifluoroacético anhídrido (2ml) para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-trifluorometil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (183 mg) en forma de un sólido cristalino marrón claro. EM (ESI): 555,1 (MH⁺).

Ejemplo 139: 8-(Neopentilsulfonil)-2-(4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



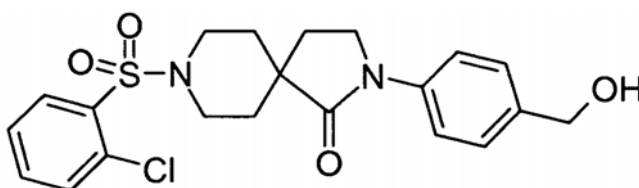
5 Este material se preparó de acuerdo con el ejemplo 1 pasos C) y D) a partir de etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de 2,2-dimetilpropan-1-sulfonilo, 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilamina en forma de un sólido blanco. EM (ESI): 477,2 (MH⁺).

Ejemplo 140: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10 La 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metilsulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,094 g), producto del ejemplo 34), se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), se trató a TA con ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,308 g) y se agitó durante 12 horas hasta la finalización de la reacción. La mezcla de la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y 1 M de NaOH acuoso, las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. Entonces, el disolvente se sustrajo al vacío, el residuo se trituró con éter y se secó al vacío para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada en forma de sólido blanco. EM (ESI): 635 (MH⁺).

20 Ejemplo 141: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-hidroximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



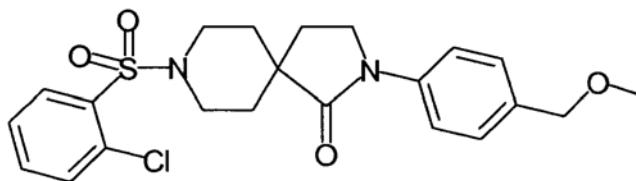
Paso A): 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-benzoico

25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico (3 g), cloruro de dimetilaluminio en heptano (1,0 molar, 34,62 ml) y ácido 4-aminobenzoico (1,58 g) para proporcionar el ácido 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-benzoico deseado (0,522 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 449,1 (MH⁺).

30 Paso B): 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-hidroximetilfenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

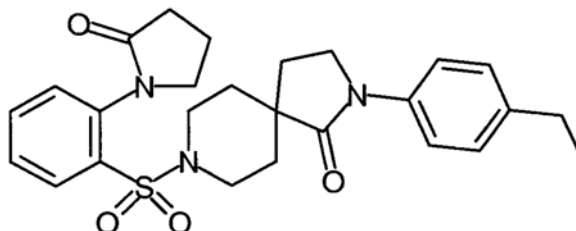
35 El ácido 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-benzoico (0,5 g) se disolvió en THF bajo una atmósfera de argón, entonces se trató a 0°C con el complejo borano-THF (1 molar, 6,68 ml) y se agitó durante la noche a RT. Entonces se añadió 1M de HCl acuoso (1 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se absorbió en el gel de sílice y se cromatografió con gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 50%) para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-hidroximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada en forma de sólido blanco. EM (ESI): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 142: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



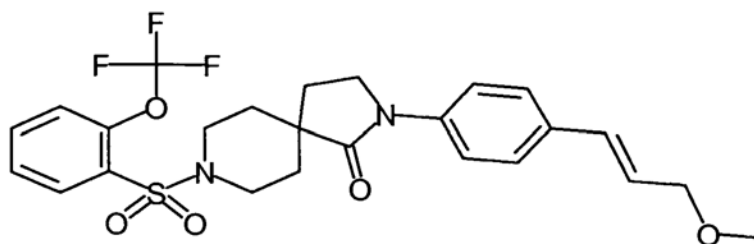
5 La 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-(4-hidroxi-metilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,078 g), producto del ejemplo 141), se disolvió en THF (15 ml), e añadió terc-butanolato de potasio (0,022 g) a TA y la mezcla se agitó durante 5 minutos a RT. Entonces se añadió yoduro de metilo (0,033 g) y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de la reacción se volvió acídica con 3M de HCl acuoso, el disolvente se sustrajo al vacío y el residuo se absorbió en el gel de sílice y se cromatografió con gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 25%,) para proporcionarla 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-(4-metoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,029 mg) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 449,1 (MH⁺).

Ejemplo 143: 2-(4-etilfenil)-8-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencensulfonyl]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



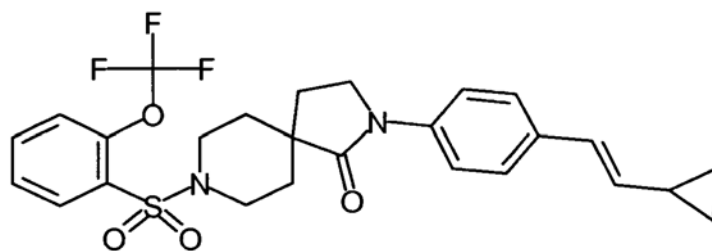
15 Se calentó una mezcla de 2-(4-etilfenil)-8-(2-yodo-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,06 g), compuesto del ejemplo 74), 2-pirrolidinona (0,015 g), K₂CO₃ (0,055 g) y N,N'-dimetiletildiamina (0,015 g) en DMF bajo una atmósfera de argón durante 24 h. a 150°C. Luego, la mezcla se refrigeró a TA y se extrajo con AcOEt. Los extractos se combinaron, se filtraron, se lavaron con agua y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se sustrajo al vacío. El residuo se cromatografió con gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 50%, y luego MeOH/CH₂Cl₂ del 0 al 7%) para proporcionar la 2-(4-etilfenil)-8-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencensulfonyl]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada en forma de un aceite amarillo. EM (ESI): 482,21 (MH⁺).

25 Ejemplo 144: 2-[4-((E)-3-metoxi-propenil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



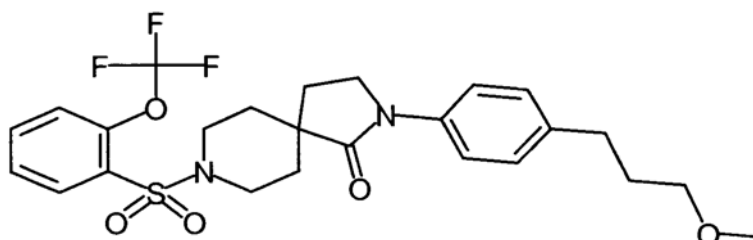
30 Se tomó la 2-(4-yodo-fenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,01 g), producto del ejemplo 104), en una mezcla de etanol (1 ml), agua (1 ml) y tolueno (8 ml), se trató con K₂CO₃ (0,071 g) y (E)-2-(3-metoxipropenil)-4,4,5,5-tetrametil(1,3,2)-dioxaboroano y se agitó durante 30 minutos a TA bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,02 g) y la mezcla se calentó a 85°C durante 4 h. Entonces, se refrigeró a RT, se repartió entre AcOEt y agua, las capas se separaron, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, el disolvente se sustrajo al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 50%) para proporcionar la 2-[4-((E)-3-metoxi-propenil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,077 g) en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 525,16 (MH⁺).

Ejemplo 145: 2-[4-((E)-2-ciclopropil-vinil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



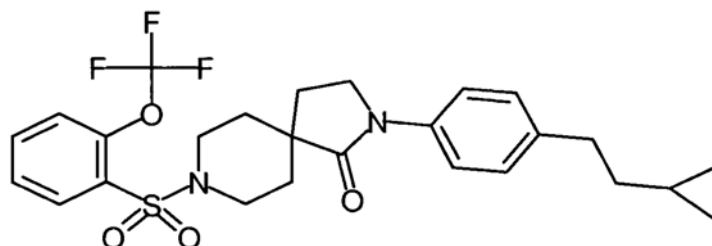
5 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 144) a partir de 2-(4-yodo-fenil)-8-(2-trifluorometoxi-benzensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y pinacoléster del ácido (E)-2-ciclopropilvinilborónico. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 521,17 (MH⁺).

Ejemplo 146: 2-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



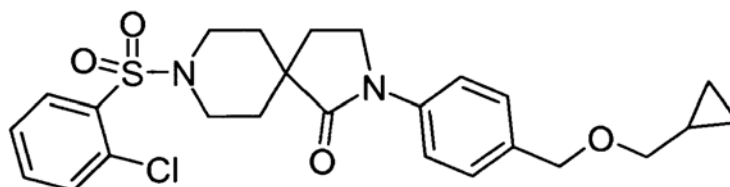
10 Se hidrogenó la 2-[4-((E)-3-metoxi-propenil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,07 g), producto del ejemplo 144), en metanol (10 ml) con Pd bajo carbón vegetal (10%) a presión atmosférica durante 12 h. El catalizador se sustrajo mediante filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar el material deseado en forma de sólido blanco. EM (ESI): 527,18 (MH⁺).

15 Ejemplo 147: 2-[4-(2-ciclopropil-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

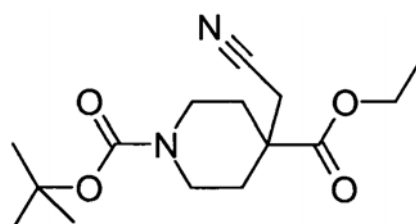


20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 146) mediante la hidrogenación de la 2-[4-((E)-2-ciclopropilvinil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 145). Sólido blanco. EM (ESI): 523,1 MH⁺).

25 Ejemplo 148: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopropilmetoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-onas



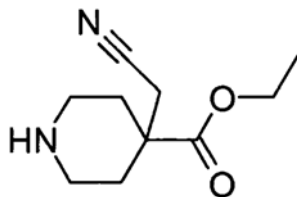
Paso A): 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-cianometilpiperidin-1,4-dicarboxílico



30

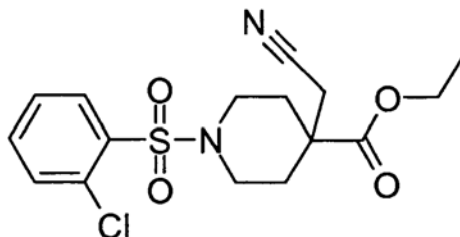
Se añadió LDA (2M solución en THF/heptano/etilbenceno, 97,15 ml, 0,194 mol) bajo una atmósfera de argón a THF (300 ml) a -5° C, entonces se añadió gota a gota el 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (25 g, 0,097 mol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a -5° C. Luego se añadió bromoacetnitrilo (23,3 g, 0,194 mol) a -5° C y la mezcla se agitó durante la noche a RT. El disolvente se evaporó, el residuo se repartió entre AcOEt y agua. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con suero salino, se secó con sulfato de sodio y entonces se concentró para proporcionar el 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-cianometilpiperidin-1,4-dicarboxílico (36 g) en forma de un aceite marrón oscuro esencialmente puro y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): 197,3 [(M-Boc)H⁺].

Paso B): etiléster del ácido 4-cianometilpiperidin-4-carboxílico



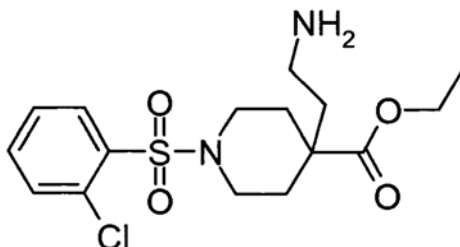
El 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-cianometilpiperidin-1,4-dicarboxílico (36 g) se disolvió en cloruro de metileno (600 ml), se refrigeró a 0° C y entonces se añadió ácido trifluoroacético (207,8 g, 134,9 ml) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante la noche, dejando que la temperatura de la mezcla de la reacción alcanzase la RT. Entonces, se concentró la mezcla de la reacción al vacío, el residuo se recogió en cloruro de metileno y se lavó varias veces con 1M de NaOH acuoso (hasta un pH de 12). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con suero salino, se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el etiléster del ácido 4-cianometilpiperidin-4-carboxílico en forma de un aceite marrón (14,2 g) esencialmente puro, de acuerdo con la RMN, y se utilizó en el siguiente paso de la reacción sin purificación adicional. EM (ESI): 197,2 (MH⁺).

Paso C): etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-cianometilpiperidin-4-carboxílico



El etiléster del ácido 4-cianometilpiperidin-4-carboxílico (14,2 g) se disolvió en piridina (150 ml), se añadió cloruro de 2-clorobencensulfonilo (16,83 g) y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche a RT. Entonces, la mayor parte de la piridina se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con 0,5M de HCl acuoso y solución salina. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo (aceite crudo) se cromatografió con sílice (AcOEt/Heptanos, gradiente del 0 al 25%) para proporcionar el material deseado (8,5 g) en forma de un aceite viscoso marrón. EM (ESI): 388,1 (M+NH₄)⁺.

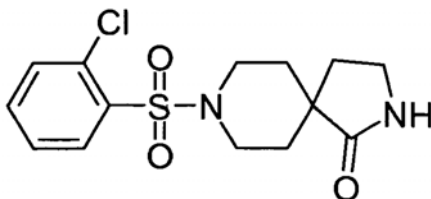
Paso D): etiléster del ácido 4-(2-amino-etil)-1-(2-cloro-bencensulfonil)-piperidin-4-carboxílico



El etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-cianometilpiperidin-4-carboxílico (8,5 g) disuelto en Me-OH/AcOH (1:1, 250 ml) se hidrogenó con PtO₂ (2,6 g) durante 4 h. a presión atmosférica hasta que la conversión fue completa (control mediante cromatografía de capa fina). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con 1M de NaOH acuoso y entonces con solución salina. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar el producto deseado, un aceite crudo amarillo crudo (7,09 g), en forma de una mezcla junto con algunas amidas ya espirocicladadas. EM (ESI): 375,1 MH⁺.

El material crudo se utilizó tal cual directamente en la siguiente reacción de cierre del anillo.

Paso E): 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



5

Se suspendió el etiléster del ácido 4-(2-amino-etil)-1-(2-cloro-bencensulfonil)-piperidin-4-carboxílico (7,09 g) en tolueno bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de dimetilaluminio en heptano (1 molar, 28,39 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos a TA y entonces se sometió a reflujo durante 3 horas. Luego se refrigeró a RT, se añadió MeOH (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se sustrajo, el residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea con gel de sílice (eluyentes: AcOEt/CH₂Cl₂ del 5 al 50 %, luego acetona/ CH₂Cl₂ del 10 al 30 %) para proporcionar el material deseado (4,5 g) en forma de sólido amarillo claro. EM (ESI): 329,0 (MH⁺).

10

Paso F): 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopropilmetoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

Se agitó una mezcla de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,2 g), 1-ciclopropil-metoximetil 4-yodo-benceno (0,351 g), N,N'-dimetiletilendiamina (0,107 g), K₃PO₄ (0,387 g) y CuI (0,174 g) en DMF (10 ml) bajo una atmósfera de argón a 145°C durante cinco horas hasta que se completó la conversión. La mezcla de la reacción se refrigeró a RT, se recogió en AcOEt (120 ml) y luego se lavó dos veces con agua (50 ml cada vez). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se sustrajo al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (AcOEt/Heptano, gradiente del 0 al 25%,) para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopropilmetoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona deseada (0,128 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 489,3 MH⁺.

20

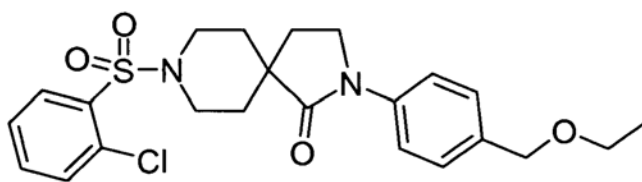
25

Preparación del yoduro utilizado en el paso anterior:

El yoduro 1-ciclopropil-metoximetil-4-yodo-benceno utilizado en la reacción de acoplamiento anterior se preparó mediante una alquilación estándar del 4-yodobencilalcohol (1 g) con (bromometil)ciclopropano (1,154 g) en THF (70 ml) con NaH (0,559 g, suspensión al 55% en aceite) como base, 1 hora de tiempo de reacción a TA bajo una atmósfera de argón en forma de aceite amarillo (0,835 g). EM (EI) 288 MH⁺.

30

Ejemplo 149: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

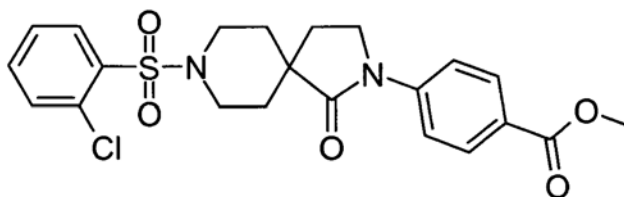


35

Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 1-etoximetil-4-yodo-benceno (para la síntesis: M. Schamchal et al; J. Gen. Chem. URSS (traducción inglesa); 34; 1964; 1830). Sólido blanco. EM (ESI): 463,2 MH⁺.

40

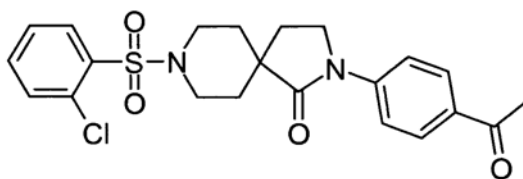
Ejemplo 150: metiléster del ácido 8-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-benzoico



45

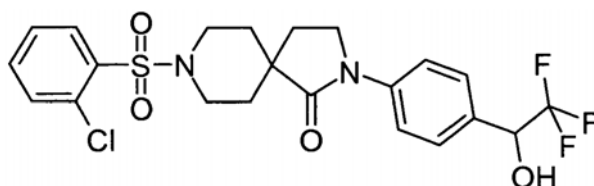
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y metiléster del ácido 4-yodo-benzoico. Sólido blanco. EM (ESI): 463,1 MH⁺.

Ejemplo 151: 2-(4-acetilfenil)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



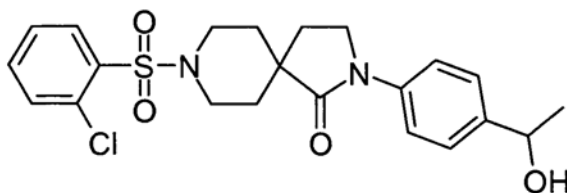
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 1-(4-yodo-fenil)-etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 447,1 MH⁺.

Ejemplo 152: 8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



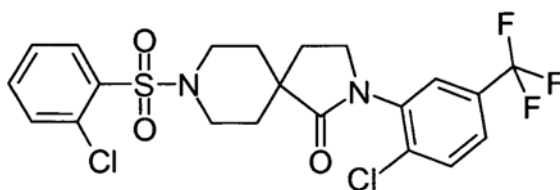
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 1-(4-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 503,1 MH⁺.

15 Ejemplo 153: 8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



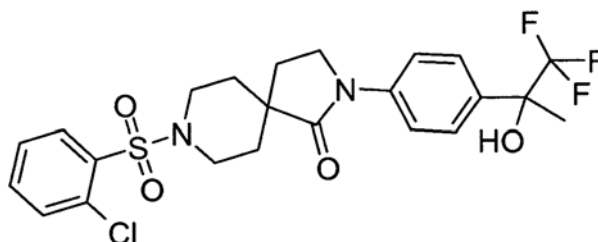
20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 1-(4-bromo-fenil)-etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 449,1 MH⁺.

Ejemplo 154: 8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 1-cloro-2-yodo-4-trifluorometilbenceno. Sólido blanco. EM (ESI): 507,0 MH⁺.

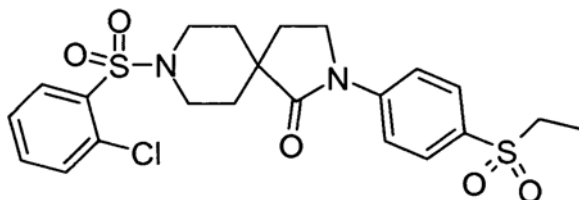
30 Ejemplo 155: 8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



35 La 2-(4-acetilfenil)-8-(2-cloro-benzensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,13 g), producto del ejemplo 151), disuelta en THF (12 ml) bajo una atmósfera de argón se trató a TA con (trifluorometil)trimetilsilano (0,062 g) y luego con fluoruro de tetra-n-butilamonio (1M solución en THF, 0,29 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche a RT. La mezcla se volvió ácida con 3M de HCl acuoso (unas cuantas gotas) y se agitó durante otros 15

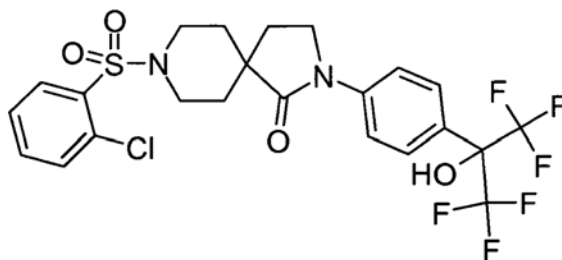
minutos. El disolvente se sustrajo al vacío y el residuo se adsorbió en gel de sílice y se cromatografió con gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 40%) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,091 g). EM (ESI): 517,1 MH⁺.

5 Ejemplo 156: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



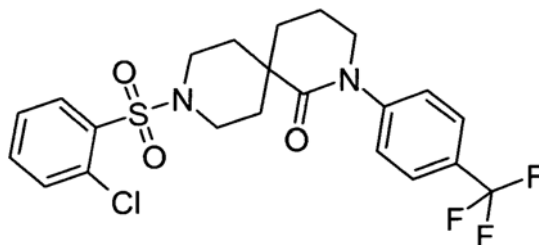
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 1-bromo-4-etansulfonil-benceno. Sólido blanco. EM (ESI): 497,0 MH⁺.

Ejemplo 157: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil)fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 1-bromo-4-etansulfonil-benceno. Sólido marrón claro. EM (ESI): 571,0 (MH⁺).

20 Ejemplo 158: 9-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona

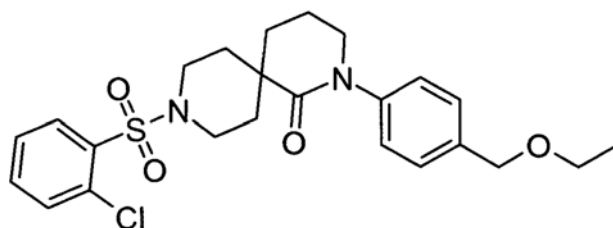


25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 9-(2-cloro-bencensulfonil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona y 1-yodo-4-trifluorometilbenceno. Sólido blanco. EM (ESI): 487,1 MH⁺.

Preparación del material de inicio, 9-(2-cloro-bencensulfonil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona:

30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 pasos A) y E) a partir del 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico y 3-bromopropionitrilo (en vez de bromoacetónitrilo, como en el ejemplo 148). Sólido blanco. EM (ESI): 343,0 (MH⁺).

Ejemplo 159: 9-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etoximetilfenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona

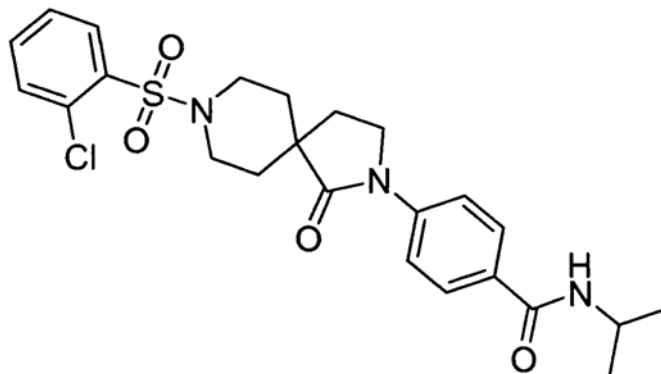


35

Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 158) a partir de 9-(2-cloro-bencensulfonyl)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona y 1-etoximetil4-yodo-benceno. Sólido blanco. EM (ESI): 477,4 (MH⁺).

Ejemplo 160: 4-[8-(2-cloro-bencensulfonyl)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-N-isopropil-benzamida

5

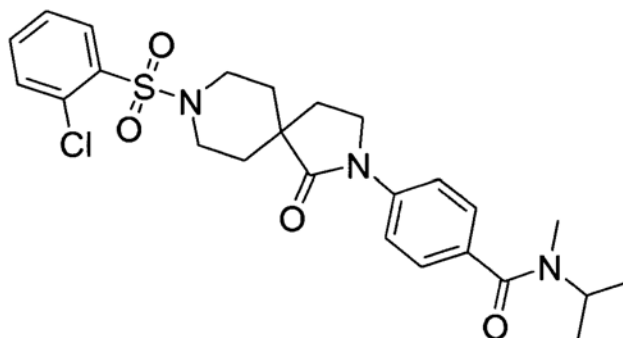


El metiléster del ácido 4-[8-(2-cloro-bencensulfonyl)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-benzoico (0,149 g), compuesto de ejemplo 150), se suspendió en tolueno bajo una atmósfera de argón a RT, se añadieron isopropilamina (0,057 g) y cloruro de dimetilaluminio en hexano (1 molar, 1,61 ml) y la mezcla se agitó 10 minutos a 130° y luego durante la noche a 95°C. La mezcla de la reacción se refrigeró a RT, se añadió agua (0,05 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Entonces, el disolvente se evaporó cuidadosamente al vacío, el residuo se adsorbió en gel de sílice y se cromatografió con gel de sílice (eluyentes: AcOEt /heptano, gradiente del 0 al 50%) para proporcionar el compuesto deseado (0,048 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI):490,15 MH⁺.

10

15

Ejemplo 161: 4-[8-(2-cloro-bencensulfonyl)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-N-isopropil-N-metilbenzamida



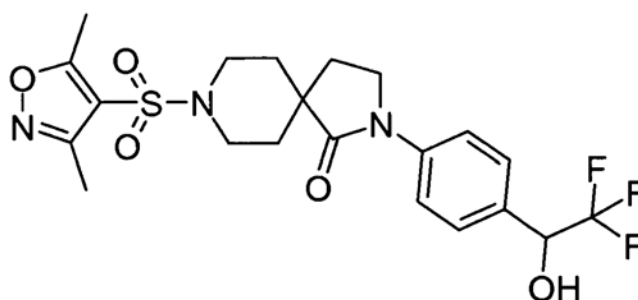
20

Se añadió 4-[8-(2-cloro-bencensulfonyl)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-N-isopropil-benzamide (0,04 g), producto del ejemplo 160), a TA en THF (4 ml) a NaH (0,04 g, suspensión al 55% en aceite, lavado con pentano) a TA y bajo una atmósfera de argón. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a RT, entonces se añadió MeI (0,232 g) y se continuó la agitación durante la noche a TA hasta que se completó la conversión. La mezcla de la reacción se volvió ácida con 1M de HCl (una gota) y se agitó durante un minuto. El disolvente se sustrajo al vacío, el residuo se adsorbió en gel de sílice y se cromatografió con gel de sílice (eluyente: AcoEt/CH₂Cl₂, gradiente del 0 al 30%) para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco crudo. EM (ESI): 504,1 MH⁺.

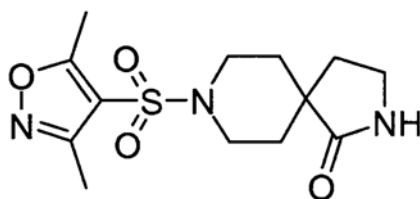
25

Ejemplo 162: (rac)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

30



Paso A): 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



5 El clorhidrato de 4-espiro-[3-(2-pirrolidinona)]piperidina (0,5 g) disuelto en CH_2Cl_2 (25 ml) se trató bajo una atmósfera de argón con 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,882 g). La solución se refrigeró a 0°C , se trató gota a gota durante 15 minutos con cloruro de 3,5-dimetilisoxazolil-4-sulfonilo (0,564 g en CH_2Cl_2 , 15 ml) y entonces se agitó durante 20 h. a TA para completar la conversión. La mezcla de la reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (150 ml) y 1M de HCl acuoso (100 ml), las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con 2M de KHCO_3 acuoso (200ml) y suero salino, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (0,75 g) esencialmente puro, que se utilizó directamente en el siguiente paso. EM (ESI): 314,11 MH^+ .

Paso B): 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

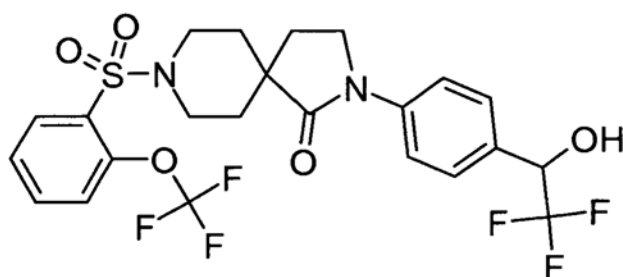
15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y (rac)-2,2,2-trifluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 488,14 MH^+ .

Preparación del yoduro, 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol, utilizado con anterioridad:

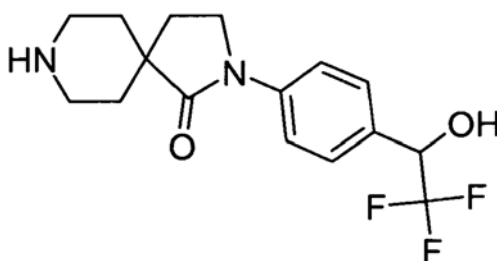
20 El 4-yodobenzaldehído (1 g) se disolvió bajo una atmósfera de argón a TA en THF (25 ml). La solución se refrigeró a 0°C y entonces se trató con (trifluorometil)trimetilsilano (0,674 g, 0,7 ml) seguido de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1M de solución en THF, 0,43 ml). Esta mezcla se calentó a TA y se agitó durante la noche. Entonces se volvió acídica con 1M de HCl acuoso y se agitó durante 15 minutos. Se añadió AcOEt, las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con suero salino, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El material crudo incluía una mezcla del producto deseado y el producto sililado en el grupo alcohol y se sometió al tratamiento con ácido para escindir los grupos sililo siguientes: la mezcla de la reacción disuelta en THF (15 ml) se trató a TA con 3M de HCl acuoso (2ml) y HCl al 37% (1ml) y se agitó durante 4 horas hasta que la cromatografía de capa fina indicó que se había logrado la conversión completa. Se añadió AcOEt, las capas se separaron, se lavaron con suero salino, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite marrón claro esencialmente puro, que se utilizó directamente en el siguiente paso. EM (ESI): 301,1 (M-H)-.

Ejemplo 163: 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

35



Paso A): 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



40

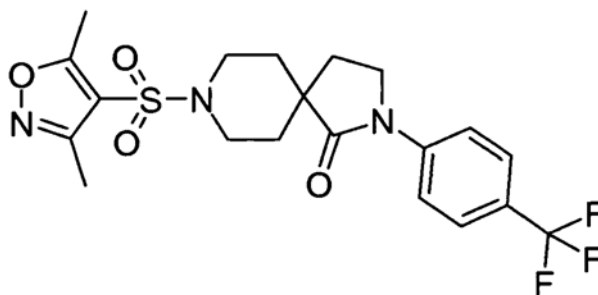
Se agitó una mezcla de clorhidrato de 4-espiro-[3-(2-pirrolidinona)]piperidina (0,15 g), 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol (0,588 g), N,N'-dimetiletilendiamina (0,171 g), K_3PO_4 (0,619 g) y CuI (0,278 g) en DMF (9 ml) bajo una

atmósfera de argón a 145°C, durante 70 minutos hasta que se completó la conversión. La mezcla de la reacción se refrigeró a RT, se recogió en AcOEt (120 ml) y luego se lavó dos veces con agua (50 ml cada vez). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar el producto crudo deseado (0,327 g) en forma de un sólido marrón que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): 329,2 (MH⁺).

Paso B): 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

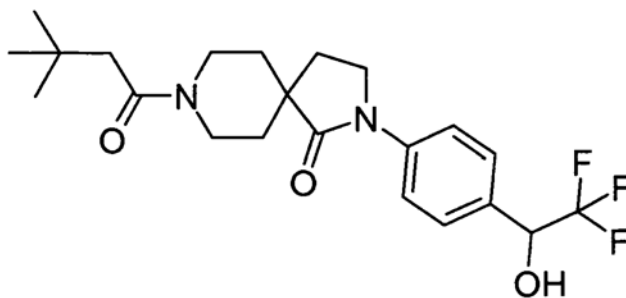
La 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona cruda del paso A) (0,327 g) se disolvió en piridina a TA y se trató bajo una atmósfera de argón con cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo (0,286 g) y, entonces, la mezcla se agitó a TA durante la noche. Luego, se evaporó al vacío la mayor parte de la piridina, el residuo se disolvió en AcOEt y entonces se lavó con 1M de HCl acuoso y suero salino, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se cromatografió con gel de sílice (eluyente: AcOEt/Heptano, gradiente del 0 al 30%) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido marrón claro. EM (ESI): 553,12 (MH⁺).

Ejemplo 164: 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

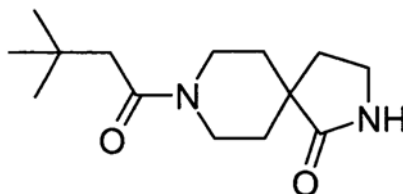


Este material se preparó de acuerdo con el ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 1-yodo-4-trifluorometilbenceno. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 458,13 MH⁺.

Ejemplo 165: 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



Paso A): 8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

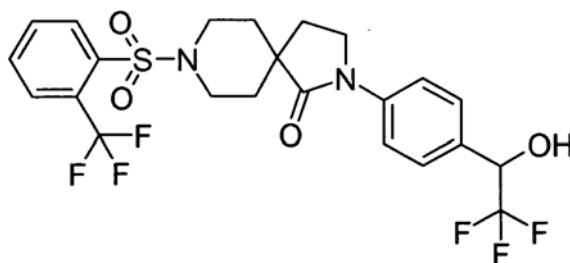


El clorhidrato de 4-espiro-[3-(2-pirrolidinona)]piperidina (0,5 g) disuelto en CH₂Cl₂ (25 ml) se trató bajo una atmósfera de argón con trietilamina (0,87 g). La solución se refrigeró a 0° C, se trató gota a gota con cloruro de 3,3-dimetilbutirilo (0,388 g en CH₂Cl₂, 5 ml) y entonces se agitó durante 20 h. a TA para completar la conversión. La mezcla de la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (150 ml) y 1M de HCl acuoso (100 ml), las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con 2M de KHCO₃ acuoso (200ml) y suero salino, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (0,553 g) esencialmente puro, que se utilizó directamente en el siguiente paso. EM (ESI): 253,19 MH⁺.

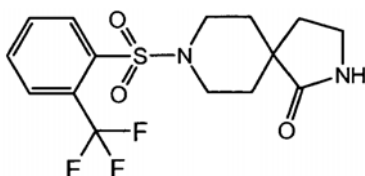
Paso B) 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol. Sólido cristalino amarillo claro. EM (ESI): 427,3 MH⁺.

5 Ejemplo 166: 2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10 Paso A): 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

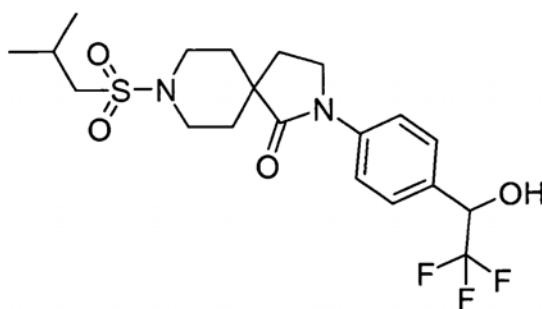


15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 A) a partir de clorhidrato de 4-espiro-[3-(2-pirrolidinona)]piperidina (0,4 g) y cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo en forma de sólido blanco crudo (0,737 g). EM (ESI): 363,09 MH⁺.

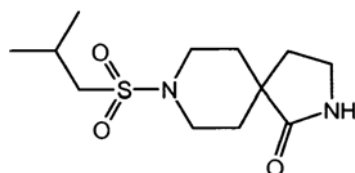
Paso B): 2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 B) a partir de 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 537,12 MH⁺.

Ejemplo 167: 8-(isobutilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



25 Paso A): 8-(isobutilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

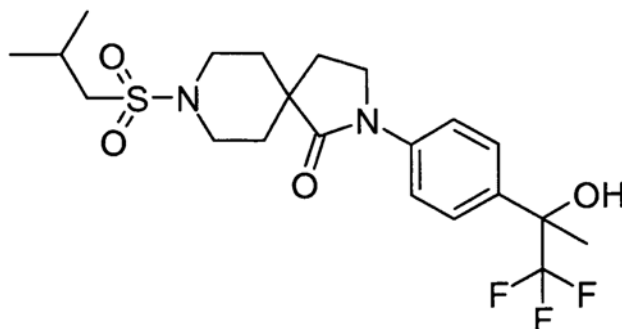


30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 A) a partir de clorhidrato de 4-espiro-[3-(2-pirrolidinona)]piperidina (0,572 g) y cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo (0,517 g) en forma de sólido blanco crudo (0,67 g). EM (ESI): 275,14 MH⁺.

35 Paso B): 8-(isobutilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

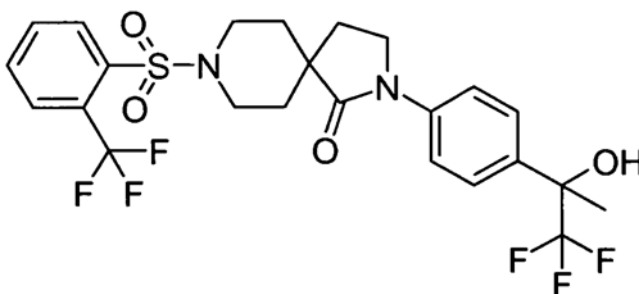
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 B) a partir de 8-(isobutilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 449,17 MH⁺.

Ejemplo 168: 8-(isobutilsulfonil)-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



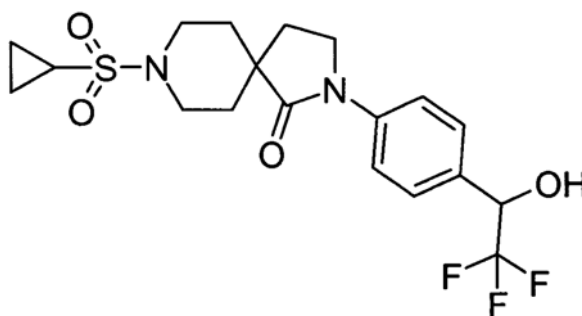
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(isobutilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 167 A), y 1,1,1-trifluoro-2-(4-yodofenil)-propan-2-ol (síntesis: H. Urata et al, Tetrahedron Letters; 1991; p 91). Sólido cristalino blanco. EM (ESI): 463,2 (MH⁺).

10 Ejemplo 169: 2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

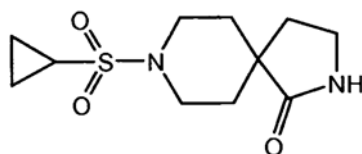


15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 166 A), y 1,1,1-trifluoro-2-(4-yodo-fenil)-propan-2-ol. Sólido cristalino blanco. EM (ESI): 551,1 (MH⁺).

20 Ejemplo 170: 8-(ciclopropilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



Paso A): 8-(ciclopropilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

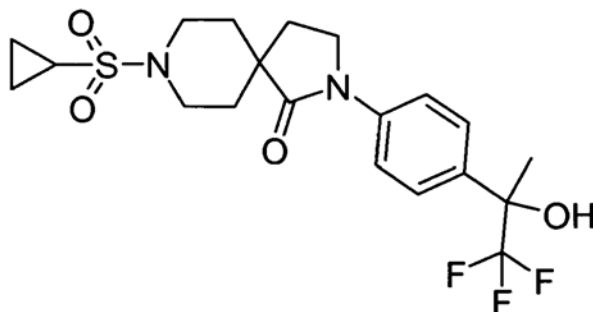


25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 A) a partir de clorhidrato de 4-espiro-[3-(2-pirrolidinona)]piperidina (0,572 g) y cloruro de ciclopropilsulfonilo (0,464 g) en forma de sólido amarillo claro (0,738g). EM (ESI): 259,11 MH⁺.

30 Paso B): 8-(ciclopropilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

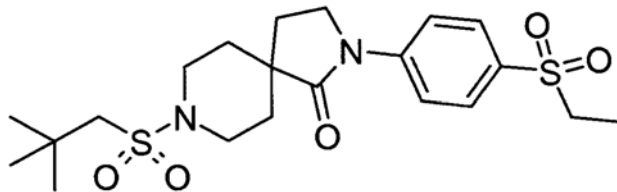
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(ciclopropilsulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)-etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 433,14 (MH⁺).

5 Ejemplo 171: 8-(ciclopropilsulfonyl)-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



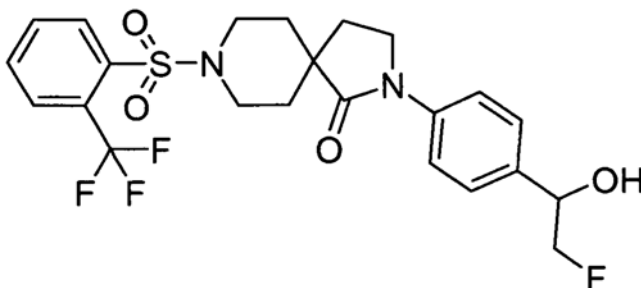
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(ciclopropilsulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 170 A), y 1,1,1-trifluoro-2-(4-yodo-fenil)-propan-2-ol). Sólido cristalino rosa. EM (ESI): 447,15 (MH⁺).

Ejemplo 172: 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl)-2-(4-etansulfonyl-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



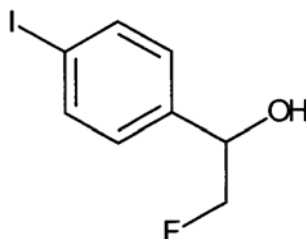
15 Este material se obtuvo de forma análoga al ejemplo 163 A) to B) a partir de de clorhidrato de 4-espiro-[3-(2-pirrolidinona)]piperidina, 1-bromo-4-etansulfonyl-benceno y cloruro de 2,2-dimetilpropan-1-sulfonyl. Sólido blanco. EM (ESI): 457,2 (MH⁺).

20 Ejemplo 173: 2-(4-(2-fluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(2-trifluorometilbencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 166 A), y 2-fluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 501,14 (MH⁺).

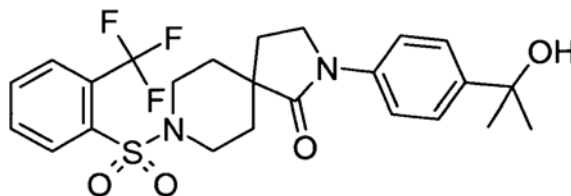
30 Preparación del yoduro, 2-fluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol utilizado en la reacción anterior:



La 2-fluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanol (0,198 g) (para la síntesis: Kitano et al; Kogyo Kagaku Zashi; 58; 1955; p 54,

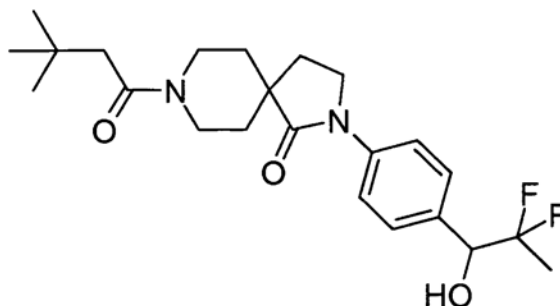
Chem.Abstr.; 1956; 3293) disuelta en THF (5 ml) bajo una atmósfera de argón se refrigeró a 0°C, se trató con NaBH₄ (56,7 mg) y entonces se agitó durante la noche para permitir que la temperatura de la solución para alcance la RT. Entonces se añadió AcOH (1ml) seguido de AcOEt (75 ml) y 1M de HCl acuoso (40 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con 2 M de KHCO₃ (40 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se sustrajo al vacío para proporcionar el material deseado en forma de una goma amarilla (0,2 g). EM (EI): 266 (M⁺).

Ejemplo 174: 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenil]-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



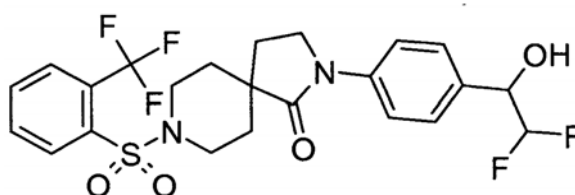
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 166 A), y 2-(4-yodo-fenil)-propan-2-ol (síntesis: Brown et al.; JACS; 79; 1957, p1906). Sólido amarillo claro. EM (ESI): 497,17 (MH⁺).

Ejemplo 175: 2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-propil)fenil)-8-(3,3-dimetilbutanoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 165 A), y 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-propan-1-ol (síntesis: R. Mogi, et al, Journal of Fluorine Chemistry; 10; 2007; p1098). Sólido blanco. EM (ESI): 423,24 (MH⁺).

Ejemplo 176: (rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-etil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

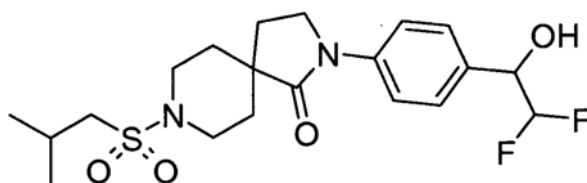


Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 166 A), y 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanol. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 519,13 (MH⁺).

Preparación del bromuro, 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanol, utilizado en la reacción anterior:

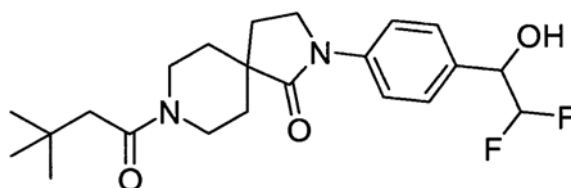
Este material se preparó a partir de 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanona (1,6 g) (para la síntesis, por ejemplo: G.K. Prakash et al; Journal of Fluorine Chemistry; 112; 2001; p 357) mediante la reducción con NaBH₄ (0,515 g) en THF (20 ml) a TA y 2h. de tiempo de reacción (análogo a la reducción de la 2-fluoro-1-(4-yodo-fenil)-etanona, descrita en el ejemplo 173). Aceite incoloro (1,23 g). EM (EI): 236 (M⁺).

Ejemplo 177: 2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-etil)fenil)-8-(isobutilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



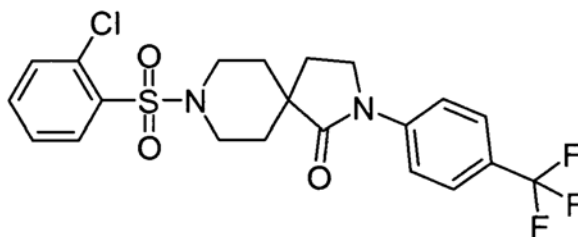
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(isobutilsulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 167 A), y 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanol, descrito en el ejemplo 176). Sólido amarillo claro. EM (ESI): 431,18 (MH⁺).

Ejemplo 178: 2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(3,3-dimetilbutanoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 paso B) a partir de 8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, producto del ejemplo 165 A), y 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanol, descrito en el ejemplo 176). Sólido amarillo. EM (ESI): 408,22 (MH⁺).

15 Ejemplo 179: 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



20 Paso A) Preparación de la 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

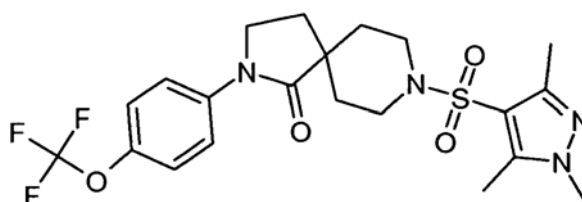
Como alternativa a la preparación descrita en el ejemplo 148 pasos A) y E), el material se preparó de forma análoga al ejemplo 162 A) a partir de clorhidrato de 4-espiro[3-(2-pirrolidinona)]piperidina (0,6 g), cloruro de 2-cloro-bencensulfonyl (0,732 g) en forma de sólido blanco (0,67 g). EM (ESI): 329,3 (MH⁺)

25 Paso B) 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Como alternativa, este material se preparó mediante un acoplamiento catalizado con paladio, de forma análoga a un procedimiento descrito en la literatura: W.E Shakespeare, Tetrahedron Lett. 1999, 40 p 2035):

30 Una mezcla de 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,085 g), acetato de paladio (II) (0,012 g), 1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno (0,021 g) se trató bajo una atmósfera de argón a TA con 4-yodobenzotrifluoruro (0,211 g en tolueno, 5 ml) y terc-butóxido sódico (0,142 g). Se añadió más tolueno (5 ml) y entonces se calentó la mezcla a 120 °C durante 23 h. Ésta se refrigeró a RT, se diluyó con AcOEt y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con NH₄Cl acuoso, suero salino, se secó con Na₂SO₄ y se concentró en un gel de sílice. La cromatografía instantánea (eluyente; MeOH/CH₂Cl₂ del 0 al 5%) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido marrón claro (0,029 g). 473,1 (MH⁺)

Ejemplo 180: 2-(4-trifluorometoxifenil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



40

Paso A: 1-bencil-etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico

Se añadió gota a gota *n*Buli (1,6M de solución en hexano, 25,9 ml, 0,041 mol) a una solución de diisopropilamina (5,68 ml, 0,040 mol) en 100ml THF a -78°C. La mezcla de la reacción se calentó hasta los -5°C y se continuó la agitación durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de etiléster del ácido 1-bencilpiperidin-4-carboxílico (5,00 g, 0,020 mol) en THF (20 ml) y se continuó la agitación durante otras 3 h., seguido de la adición de una solución de 1-bromo-2-metoxi-etano (3,82 g, 0,040 mol) en THF (20 ml) a -5°C. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de la reacción se inactivó con agua y se concentró al vacío para proporcionar un residuo marrón que se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con 1N de HCl. Entonces, las capas acuosas se combinaron, se volvieron básicas (con 1N de NaOH) y se extrajeron con etilacetato. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con suero salino, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (1:1 AcOEt/heptano) para proporcionar el etiléster del ácido 1-bencil-4-(2-metoxietil)-piperidin-4-carboxílico (5,2 g, 84%) en forma de un aceite marrón. EM (ESI): 306,3 (MH⁺).

Paso B: 8-bencil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Se añadió cloruro de dimetilaluminio (0,9M de solución en heptano, 37 ml, 0,034 mol) a una solución de etiléster del ácido 1-bencil-4-(2-metoxietil)-piperidin-4-carboxílico (5,2 g, 0,017 mol) y 4-(trifluorometoxi)anilina (4,57 ml, 0,034 mol) en tolueno (200 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de la reacción se refrigeró a temperatura ambiente, se inactivó con una solución de Na₂SO₄ saturada (acuosa), la mezcla se filtró a través de Celite[®] y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (1:3 AcOEt/heptano) para proporcionar 8-bencil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona en forma de sólido blanco. EM (ESI): 405,4(MH⁺).

Paso C: 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Se agitó una mezcla de 8-bencil-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (3,14 g, 0,007 mol), ácido acético (5ml) y el catalizador de Pearlman (0,43 mg) en MeOH (40 ml) a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica de H₂ durante 3 h. El catalizador se sustrajo mediante filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar un residuo crudo que se trituró con dietiléter (50 ml) para proporcionar 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; sal de ácido acético en forma de sólido blanco (1,43 g, 49%). EM (ESI): 315,1(MH⁺).

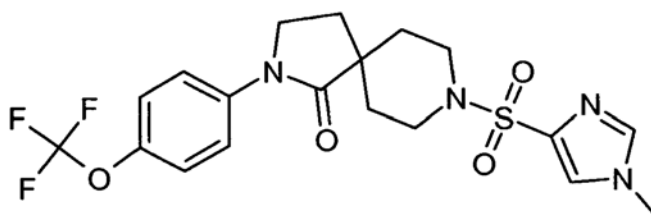
La sal de ácido acético se liberó de la siguiente manera: el residuo resultante se disolvió en agua y la solución se volvió básica con 1N de NaOH y se extrajo con etilacetato. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para producir la 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona en forma de un sólido blanco crudo. EM (ESI): 315,1(MH⁺).

Paso D: 2-(4-trifluorometoxifenil)-8-(1,3,5-trimetil1H-pirazol-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

La sal de ácido acético 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (0,02 g, 0,05 mmol) se disolvió en piridina (0,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de 1,3,5-trimetil1H-pirazol-4-sulfonilo (0,013 g, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en AcOEt y se lavó con 0,1M de HCl y solución salina. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (4:1 AcOEt/heptano) para producir la 2-(4-trifluorometoxifenil)-8-(1,3,5-trimetil1H-pirazol-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona en forma de un sólido blanco crudo (0,09 g, 31%). EM (ESI): 487,3(MH⁺)

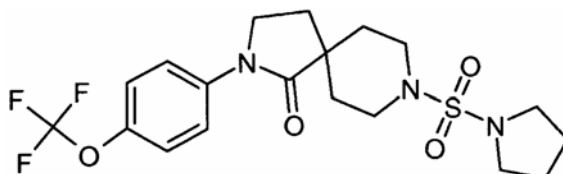
Este procedimiento también podía llevarse a cabo mediante la utilización de la base libre correspondiente (preparada tal y como se describe en el ejemplo 180 paso C) en vez de la sal del ácido acético.

Ejemplo 181: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



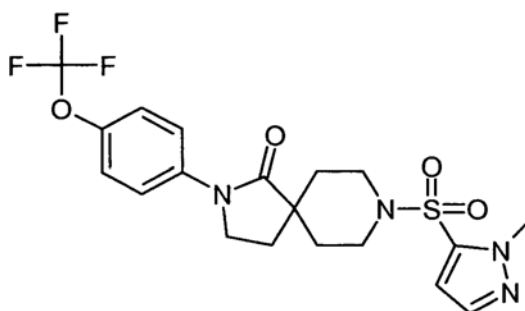
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 1-metil1H-imidazol-4-sulfonilo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 459,3 (MH⁺)

Ejemplo 182: 8-(pirrolidin-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



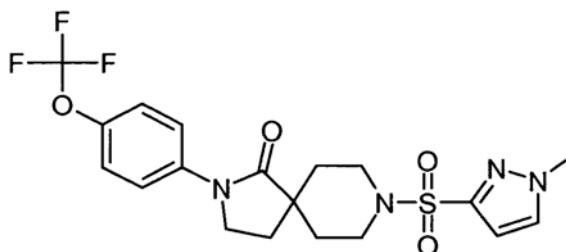
5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de pirrolidin-1-sulfonilo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 448,2 (MH⁺).

10 Ejemplo 183: 8-(2-metil2H-pirazol-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



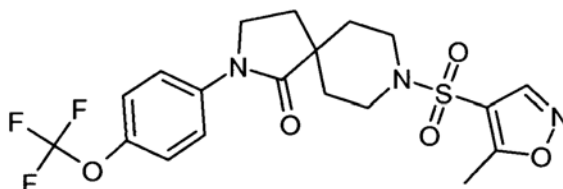
15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 2-metil2H-pirazol-3-sulfonilo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 459,3 (MH⁺)

Ejemplo 184: 8-(1-metil1H-pirazol-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



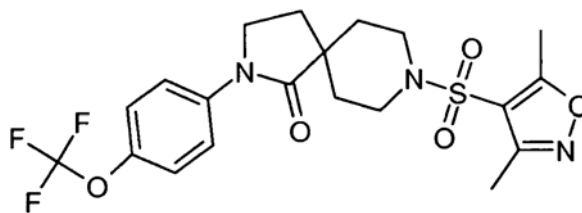
20 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 1-metil1H-pirazol-3-sulfonilo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 459,3 (MH⁺)

25 Ejemplo 185: 8-(5-metilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



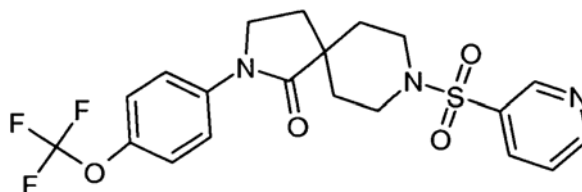
30 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 5-metilisoxazol-4-sulfonilo. Sólido blanco. EM (ESI): 460,3 (MH⁺).

35 Ejemplo 186: 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo. Sólido blanco. EM (ESI): 474,2 (MH⁺)

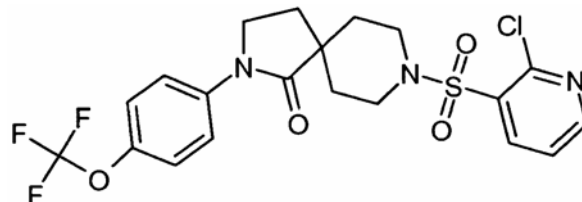
Ejemplo 187: 8-(piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



10 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de piridin-3-sulfonilo;clorhidrato. Sólido blanco. EM (ESI): 456,2 (MH⁺).

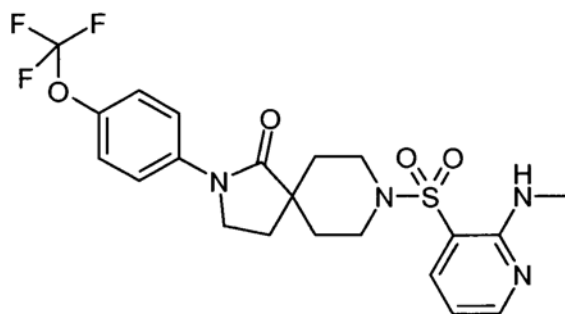
15 Ejemplo 188: 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

20 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 2-cloro-piridin-3-sulfonilo. Sólido blanco. EM (ESI): 490,2 (MH⁺)



Ejemplo 189: 8-(2-metilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

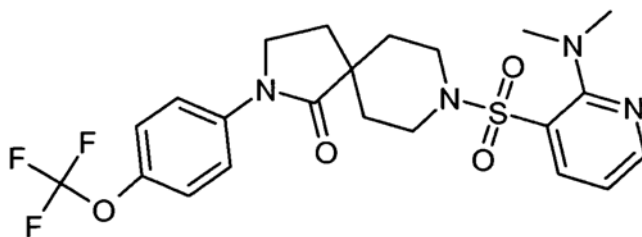
25 Una mezcla de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 188, 40 mg, 0,08 mmol) y 8M de una solución de metilamina en etanol (408 μ l, 3,26 mmol) se calentó a 90°C en un tubo sellado durante 48h. La mezcla de la reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y solución salina. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea utilizando Amine-Silica para producir el producto deseado en forma de sólido blanco (39 mg, 98%). EM (ESI): 485,2 (MH⁺).



35 Ejemplo 190: 8-(2-dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

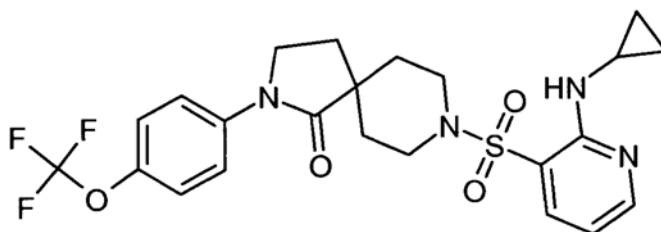
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 189 a partir de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-

trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 188) y dimetilamina (7,9M en H₂O). Sólido blanco crudo. EM (ESI): 499,3 (MH⁺).



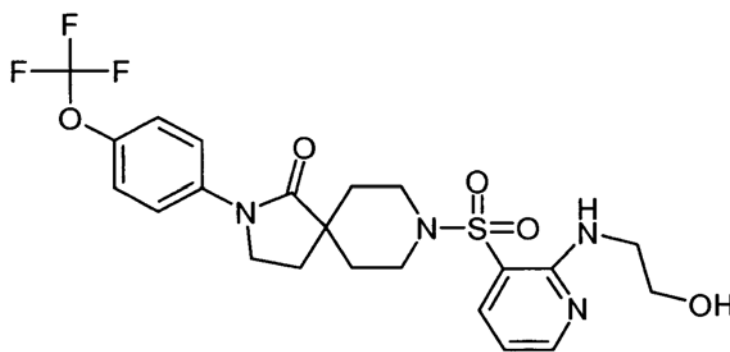
5 Ejemplo 191: 8-(2-ciclopropilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

10 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 189 a partir de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 188) y ciclopropilamina. Aceite amarillo claro. EM (ESI): 511,2 (MH⁺).



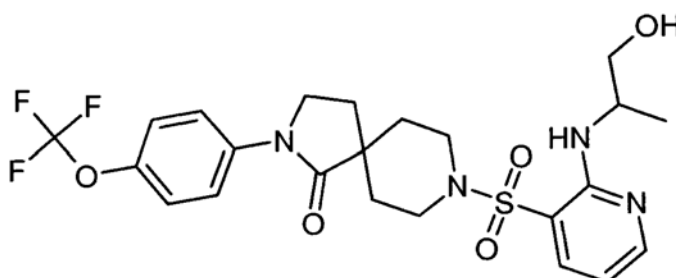
15 Ejemplo 192: 8-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-sulfonil]-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 189 a partir de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 188) y etanolamina. Goma blanca. EM (ESI): 515,3 (MH⁺).



20 Ejemplo 193: 8-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)-piridin-3-sulfonil]-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

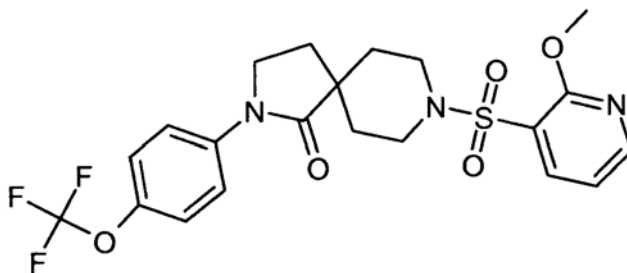
25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 189 a partir de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 188) y DL-2-amino-1-propanol. Sólido blanco. EM (ESI): 529,3 (MH⁺).



30 Ejemplo 194: 8-(2-metoxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

5 Se añadió una solución de metóxido sódico (5,4M de una solución en metanol, 11 μ l, 0,06 mmol) a una solución de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 188, 15 mg, 0,03 mmol) en metanol (1 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a 90°C durante 16h. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y solución salina. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para producir el producto deseado en forma de sólido blanco (14 mg, 94%). EM (ESI): 486,3 (MH⁺).

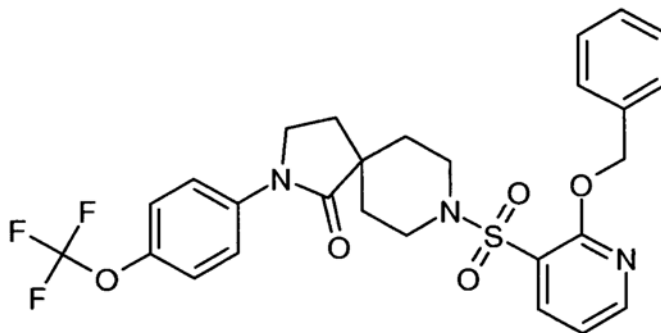
10



Ejemplo 195: 8-(2-benciloxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

15 Se añadió bencilalcohol (25 μ l, 0,25 mmol) a suspensión de NaH (12 mg, 0,31 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 188, 100 mg, 0,20 mmol) en DMF (500 μ l) y la mezcla de la reacción se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16h. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución salina. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (1:2 AcOEt/heptano), lo cual logró el producto deseado en forma de un sólido incoloro (100 mg, 87%). EM (ESI): 562,3 (MH⁺).

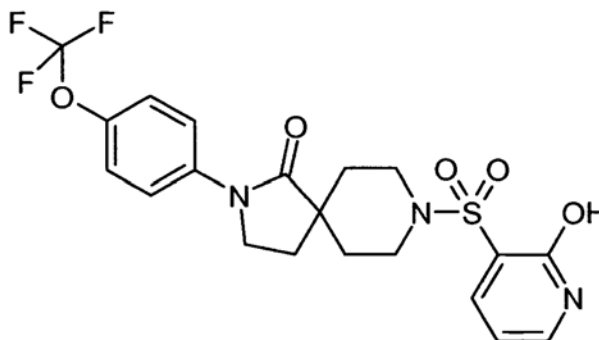
20



25 Ejemplo 196: 8-(2-hidroxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 189 a partir de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 188) y 6N de NaOH. Sólido blanco. EM (ESI): 472,2 (MH⁺).

30

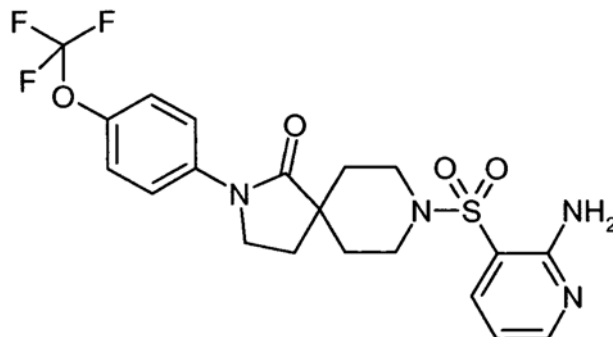


Ejemplo 197: 8-(2-amino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

35 Se calentó una mezcla de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

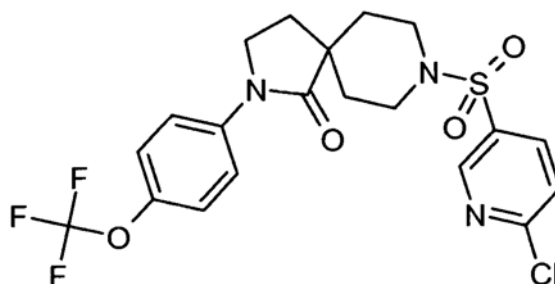
(ejemplo 188, 40 mg, 0,08 mmol) e hidróxido de amonio (2M de una solución en agua, 8 ml) en un autoclave a 150°C durante 16h. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (metanol al 5% en cloroformo) para producir el producto deseado en forma de sólido blanco (36 mg, 98%). EM (ESI): 471,2 (MH⁺).

5



Ejemplo 198: 8-(6-cloro-piridin-3-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

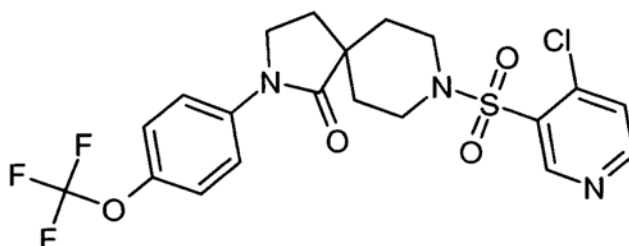
10 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 6-cloro-piridin-3-sulfonylo. Sólido blanco. EM (ESI): 490,2 (MH⁺).



15

Ejemplo 199: 8-(4-cloro-piridin-3-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

20 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 4-cloro-piridin-3-sulfonylo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 490,2 (MH⁺).

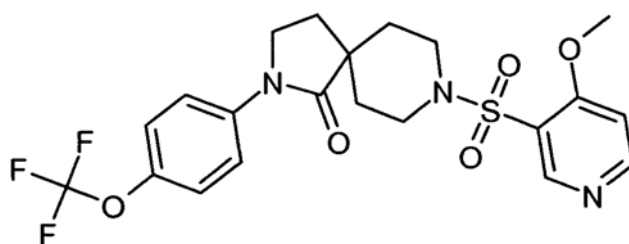


25

Ejemplo 200: 8-(4-metoxi-piridin-3-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

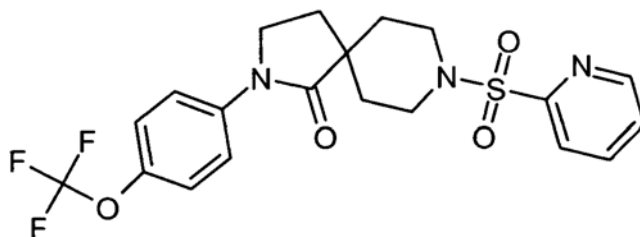
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 194 a partir de 8-(4-cloro-piridin-3-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en 199) y metóxido de sodio. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 486,3 (MH⁺).

30



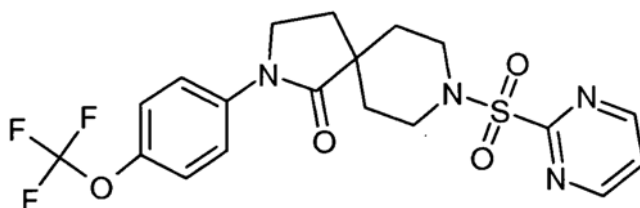
Ejemplo 201: 8-(piridin-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

5 Se agitó piridin-2-tiol (5,4 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de 1 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de HCl 1 M durante 10 min a -10 hasta los -5 °C. Se añadió gota a gota hipoclorito de sodio frío (1,68M solución, 95 µl, 0,16 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a -10 hasta los -5 °C durante 15 min. La mezcla se transfirió a un embudo separador (refrigerado previamente con agua helada) y se añadieron otros 15 ml de CH₂Cl₂ frío. La fase orgánica se separó rápidamente y se recogió en un matraz Erlenmeyer previamente refrigerado. Se añadió gota a gota una mezcla previamente refrigerada de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C, 20 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (8 µl, 0,06 mmol) en 1ml de DCM. Entonces, el matraz se calentó a 0°C y se continuó la agitación durante 10min. La mezcla de la reacción se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y solución salina. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (1:4 AcOEt/heptano), la cual proporcionó el producto deseado en forma de sólido blanco (14 mg, 63%). EM (ESI): 456,2 (MH⁺).



Ejemplo 202: 8-(pirimidin-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

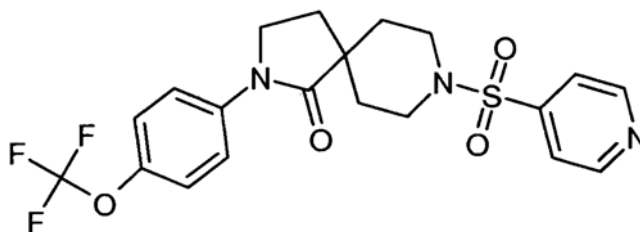
20 Se agitó pirimidin-2-tiol (15,3 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de 2 ml de CH₂Cl₂ y 2 ml de HCl 1 M (CaCl₂ al 25% del peso) durante 10 min a -30 hasta los -25 °C. Se añadió gota a gota una mezcla de hipoclorito de sodio frío (1,68M solución, 95 µl, 0,16 mmol) y cloruro de calcio (272 mg, 2,46 mmol, en 200 µl de agua) de -30 a -25 °C y la agitación se continuó durante 15 min. La mezcla se transfirió a un embudo separador (refrigerado previamente con agua helada) y se añadieron otros 15 ml de CH₂Cl₂ frío. La fase orgánica se separó rápidamente y se recogió en un matraz Erlenmeyer previamente refrigerado. Se añadió gota a gota una mezcla previamente refrigerada de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C, 28 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (11 µl, 0,08 mmol) en 1ml de DCM. Entonces, el matraz se calentó a 0°C y se continuó la agitación durante 1 h. La mezcla de la reacción se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y solución salina. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (1:4 AcOEt/heptano), la cual proporcionó el producto deseado en forma de sólido blanco crudo (20,6 mg, 33%). EM (ESI): 457,2 (MH⁺).



Ejemplo 203: 8-(piridin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

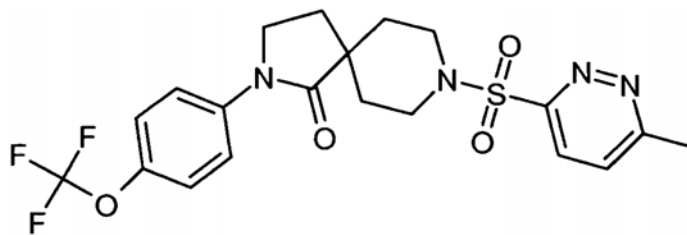
35 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 202 a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y piridin-4-tiol. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 456,2 (MH⁺).

40



Ejemplo 204: 8-(6-metilpiridacin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 202 a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y 6-metilpiridacin-3-tiol. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 471,2 (MH⁺).

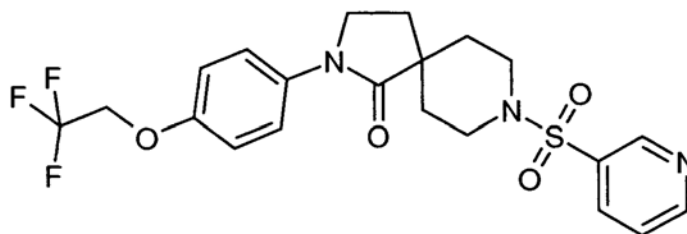


5

Ejemplo 205: 8-(piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2, 8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (preparada de forma análoga al ejemplo 180 pasos B-D mediante la utilización de etiléster del ácido 1-bencil-4-(2-metoxietil)-piperidin-4-carboxílico y 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)anilina) y cloruro de piridin-3-sulfonilo; clorhidrato. Sólido blanco. EM (ESI): 470,1 (MH⁺).

10

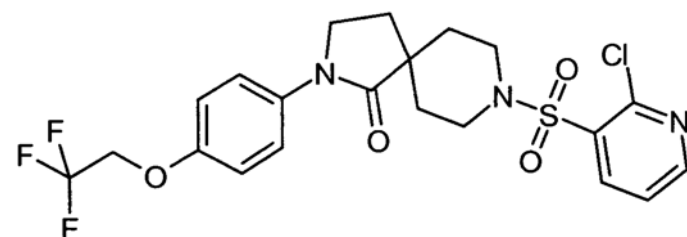


15

Ejemplo 206: 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (preparada de forma análoga al ejemplo 180 pasos B-D mediante la utilización de etiléster del ácido 1-bencil-4-(2-metoxietil)-piperidin-4-carboxílico y 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)anilina) y cloruro de 2-cloro-piridin-3-sulfonilo. Sólido blanco. EM (ESI): 504,1 (MH⁺)

20

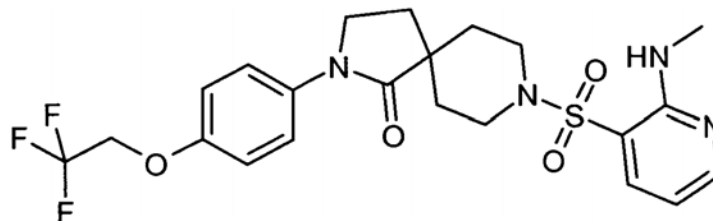


25

Ejemplo 207: 8-(2-metilamino-piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 189 a partir de 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil) -2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 206) y metilamina. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 499,3 (MH⁺).

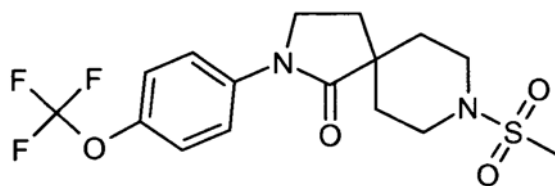
30



Ejemplo 208: 8-(2-ciclopropil-2-hidroxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Paso A: 8-metansulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

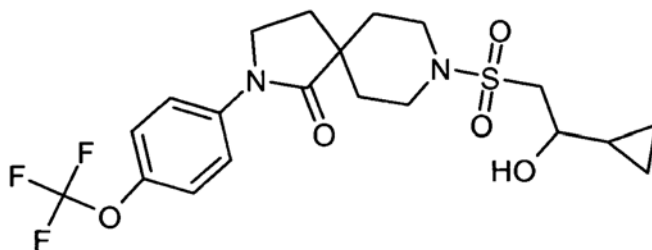
35



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de metansulfonilo. Sólido blanco. EM (ESI): 393,2 (MH⁺).

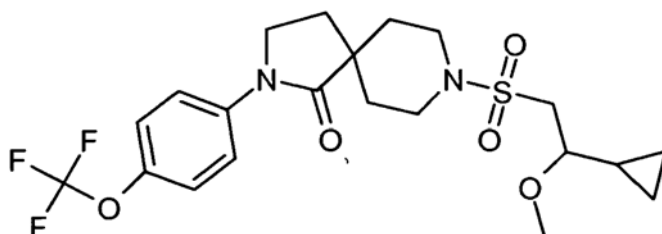
Paso B: 8-(2-ciclopropil-2-hidroxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

10 Se añadió gota a gota *n*-buli (1,6 M, 145 μ l, 0,23 mmol) a una solución de 8-metansulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (76 mg, 0,19 mmol) en THF a -78°C. La mezcla de la reacción se agitó durante 5 min. seguido de la adición de una solución de ciclopropancarbaldehído (54 mg, 0,78mmol) en THF (500 μ L) a -78°C. El baño de hielo seco se sustrajo, la mezcla de la reacción se calentó a 0°C y se continuó la agitación durante otros 30 min. La mezcla de la reacción se inactivó con AcOH (20 μ L) y entonces se concentró hasta que se secó bajo presión reducida. El residuo crudo se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con suero salino, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para proporcionar la 8-(2-ciclopropil-2-hidroxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (42 mg, 47%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 463,2(MH⁺)



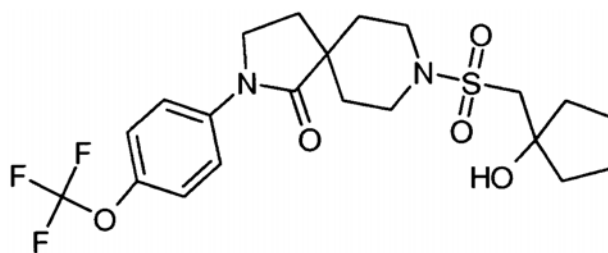
20 Ejemplo 209: 8-(2-ciclopropil-2-metoxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

25 Una mezcla de 8-(2-ciclopropil-2-hidroxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 208, 30mg, 0,07 mmol), sulfato cálcico seco (33mg, 0,26mmol) y óxido de plata (60mg, 0,26mmol) en yoduro de metilo (1ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite[®] y se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró hasta que se secó bajo presión reducida para proporcionar el residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (1:1 AcOEt/heptano), la cual proporcionó el producto deseado en forma de sólido blanco (12,5 mg, 40%). EM (ESI): 477,2 (MH⁺).



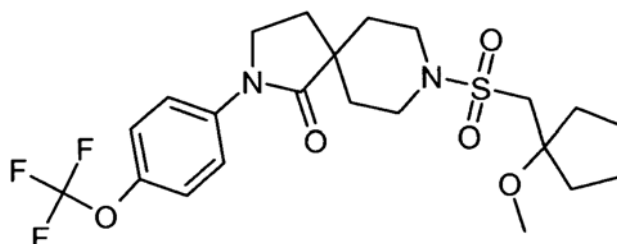
30 Ejemplo 210: 8-(1-hidroxi-ciclopentilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

35 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 208 paso B a partir de 8-metansulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 208, paso A) y ciclopentanona. Sólido blanco. EM (ESI): 477,2 (MH⁺).



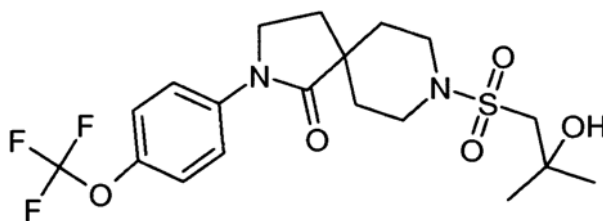
Ejemplo 211: 8-(1-metoxi-ciclopentilmetansulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

- 5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 209 a partir de 8-(1-hidroxi-ciclopentilmetansulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 210) y yoduro de metilo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 491,2 (MH⁺).



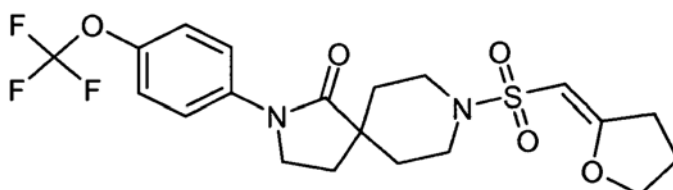
10 Ejemplo 212: 8-(2-hidroxi-2-metilpropan-1-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

- 15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 208 paso B a partir de 8-metansulfonyl-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 208, paso A) y propan-2-ona. Sólido blanco. EM (ESI): 451,2 (MH⁺).



20 Ejemplo 213: 8-[dihidrofuran-(2Z)-ilidenmetansulfonyl]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

- 25 Se añadió *n*BuLi (1,6M de solución en heptano, 80 μ l, 13 mmol) a una solución de 8-metansulfonyl-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 208, paso A) (50 mg, 13 mmol) en THF (3 ml) a -78°C, y la mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 10 min. Entonces se añadió una solución de cloruro de 4-bromo-butirilo (15 μ l 0,13 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante otros 30 min. a -78°C, se añadieron otros 2 equivalentes de *n*BuLi y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con etilacetato. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (4:1 AcOEt/heptano) para producir 8-[dihidrofuran-(2Z)-ilidenmetansulfonyl]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (15 mg, 26%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 461,4 (MH⁺).

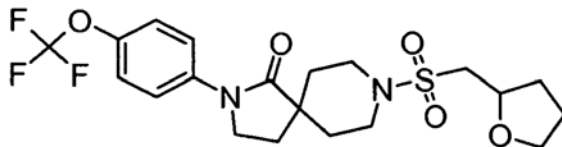


35 Ejemplo 214: 8-(tetrahidrofuran-2-ilmetansulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

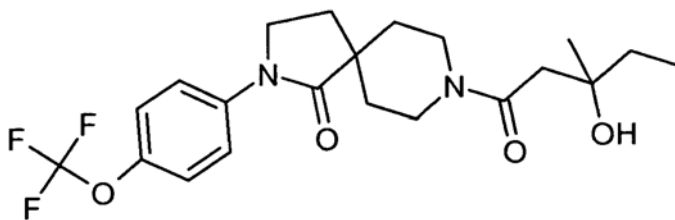
- Se disolvió 8-[dihidrofuran-(2Z)-ilidenmetansulfonyl]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 213, 15 mg, 0,03 mmol) en MeOH (2 ml). El matraz se evacuó y se purgó con argón. Se añadió Pd/C (2 mg) en una porción y el matraz se evacuó y se purgó con hidrógeno tres veces. Entonces, la mezcla

de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (3:2 AcOEt/heptano) para proporcionar 8-(tetrahidrofuran-2-ilmetansulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (5 mg, 33%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 463,3 (MH⁺).

5



Ejemplo 215: 8-(3-hidroxi-3-metilpentanoil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



10

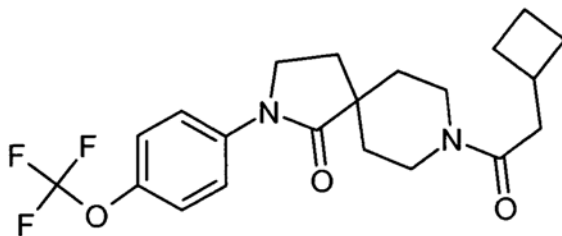
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 13 paso A (utilizando TBTU en vez de BOP como agente de acoplamiento) a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y ácido 3-hidroxi-3-metilpentanoico. Aceite marrón claro. EM (ESI): 429,2 (MH⁺).

15

Ejemplo 216: 8-(2-ciclobutil-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 13 paso A (utilizando TBTU en vez de BOP como agente de acoplamiento) a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y ácido ciclobutil-acético. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 411,3 (MH⁺).

20

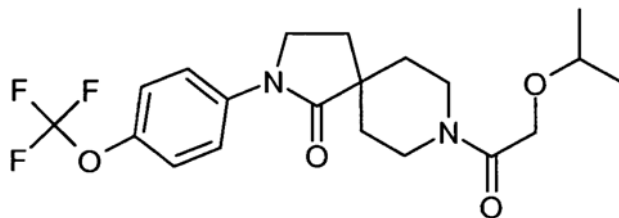


25

Ejemplo 217: 8-(2-isopropoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 13 paso A (utilizando TBTU en vez de BOP como agente de acoplamiento) a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y ácido isopropoxi-acético. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 415,3 (MH⁺).

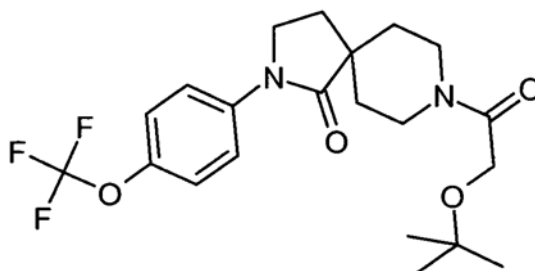
30



Ejemplo 218: 8-(2-terc-butoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

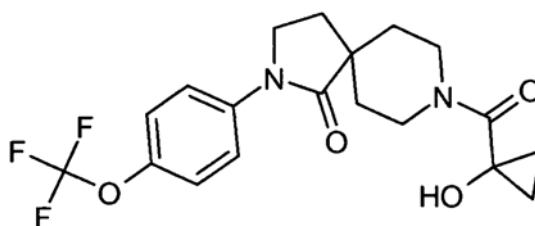
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 13 paso A (utilizando TBTU en vez de BOP como agente de acoplamiento) a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y ácido terc-butoxi-acético. Sólido blanco. EM (ESI): 429,3 (MH⁺).

35

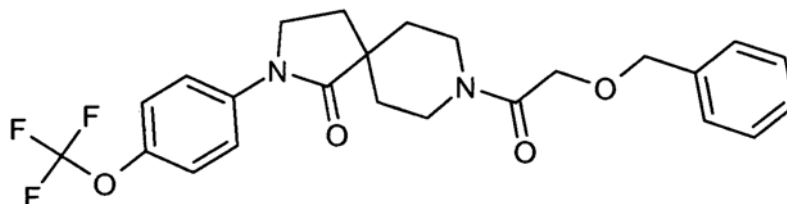


Ejemplo 219: 8-(1-hidroxi-ciclopropan-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

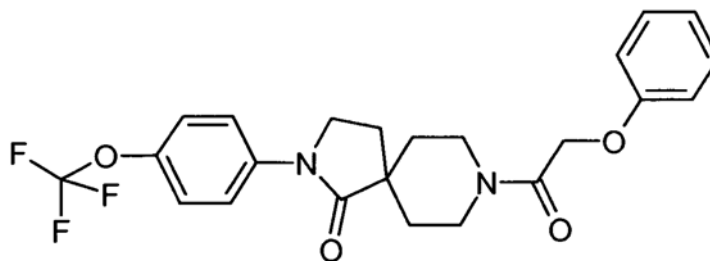
- 5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 13 paso A (utilizando TBTU en vez de BOP como agente de acoplamiento) a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y ácido 1-hidroxi-ciclopropan-carboxílico. Sólido blanco. EM (ESI): 399,1 (MH⁺).



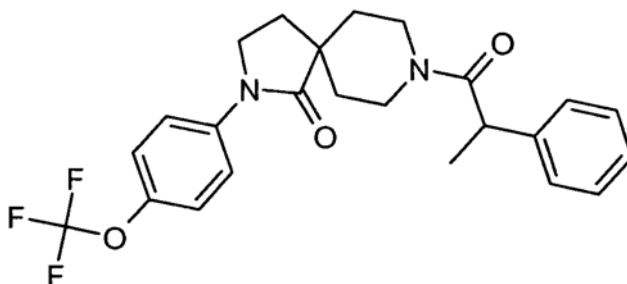
- 10 Ejemplo 220: 8-(2-benciloxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona
- 15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 paso A a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de benciloxi-acetilo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 463,3 (MH⁺).



- 20 Ejemplo 221: 8-(2-fenoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona
- 25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 paso A a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de fenoxi-acetilo. Sólido blanco. EM (ESI): 449,2 (MH⁺).

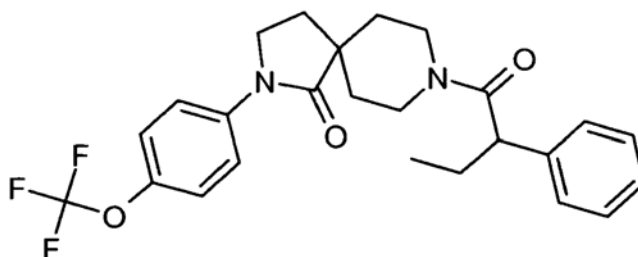


- 30 Ejemplo 222: 8-(2-fenil-propionil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona
- El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 paso A a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 2-fenil-propionilo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 447,3 (MH⁺).



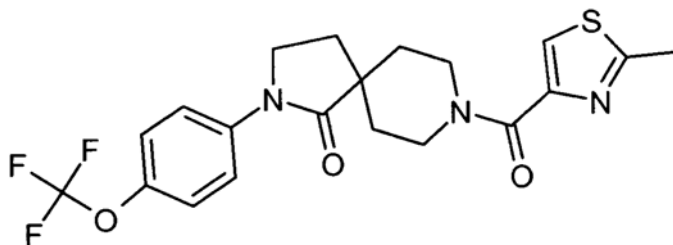
Ejemplo 223: 8-(2-fenil-butiril)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

- 5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 paso A a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 2-fenil-butirilo. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 461,4 (MH⁺).



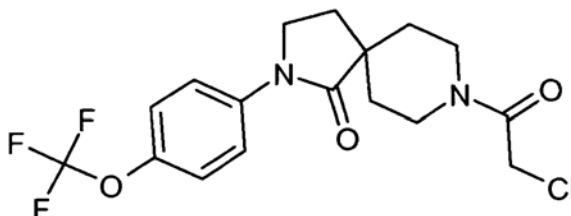
10 Ejemplo 224: 8-(2-metil-tiazol-4-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

- 15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 paso A a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de 2-metil-tiazol-4-carbonilo;clorhidrato. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 440,2 (MH⁺).



20 Ejemplo 225: 8-(2-cloro-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

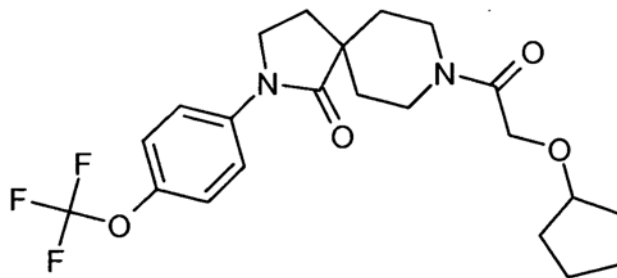
- El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 paso A a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de cloroacetilo. Sólido blanco. EM (ESI): 391,1 (MH⁺).



25 Ejemplo 226: 8-(2-ciclopentiloxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

- 30 Se añadió ciclopentanol (10 μ l, 0,11 mmol) a una suspensión de NaH (5 mg, 0,13 mmol) en THF (2 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de 8-(2-cloro-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (ejemplo 225, 42 mg, 0,11 mmol) en THF (500 μ L) y la mezcla de la reacción se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de la reacción se diluyó con cloroformo y el precipitado resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (7:3 AcOEt/heptano), la cual proporcionó el

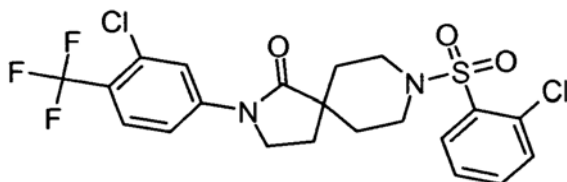
producto deseado en forma de sólido blanco (16 mg, 34%). EM (ESI): 441,3 (MH⁺).



5 Ejemplo 227: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

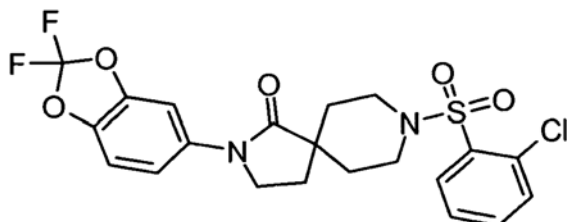
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 148 paso E o en el ejemplo 179 paso A para una síntesis alternativa) y 4-bromo-2-cloro-1-trifluorometilbenzoceno. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 507,1 (MH⁺).

10



Ejemplo 228: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

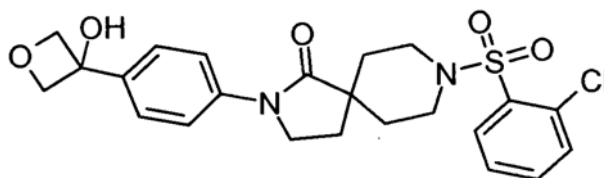
15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 148 paso E o en el ejemplo 179 paso A para una síntesis alternativa) y 5-bromo-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol. Sólido blanco crudo. EM (ESI): 485,1 (MH⁺).



20

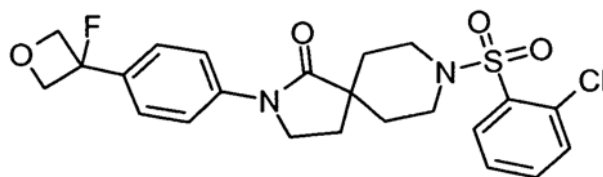
Ejemplo 229: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 148 paso E o en el ejemplo 179 paso A para una síntesis alternativa) y 3-(4-bromo-fenil)-oxetan-3-ol (preparado tal y como se describe en la patente WO 2008/156726). Sólido blanco. EM (ESI): 477,1 (MH⁺).



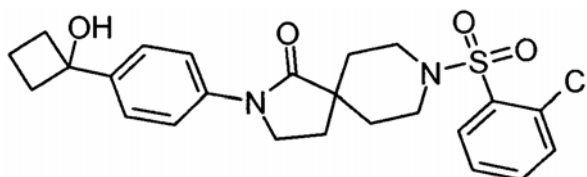
30 Ejemplo 230: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

35 Se añadió DAST (11 µl, 0,08 mmol) a una solución de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 229, 35 mg, 0,07 mmol) en DCM a -78°C. La mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 3 h. y entonces se inactivó con NaHCO₃ saturado. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM y se lavó con suero salino, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (1:1 AcOEt/heptano) para proporcionar la 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (14 mg, 40%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 479,1 (MH⁺).

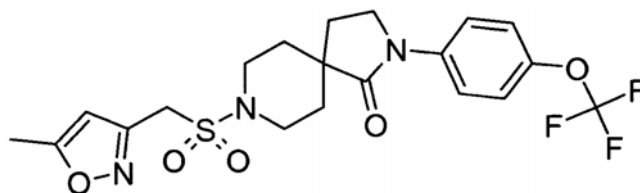


Ejemplo 231: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

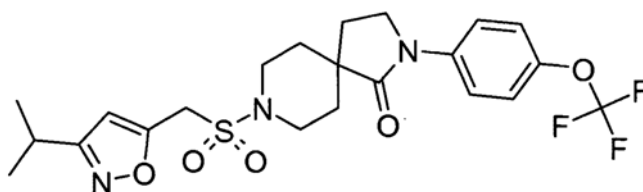
- 5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 148 paso F) a partir de 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 148 paso E o en el ejemplo 179 paso A para una síntesis alternativa) y 1-(4-bromo-fenil)-ciclobutanol (preparado tal y como se describe en SYNLETT 2004, N° 8, páginas 1440-1442). Sólido blanco. EM (ESI): 475,0 (MH⁺).



- 10 Ejemplo 232: 8-(5-metilisoxazol-3-ilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona
- 15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de (5-metilisoxazol-3-il)-metansulfonilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 474,13 (MH⁺)



- 20 Ejemplo 233: 8-(3-isopropil-isoxazol-5-ilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona
- 25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y cloruro de (3-isopropil-isoxazol-5-il)-metansulfonilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 502,16 (MH⁺)

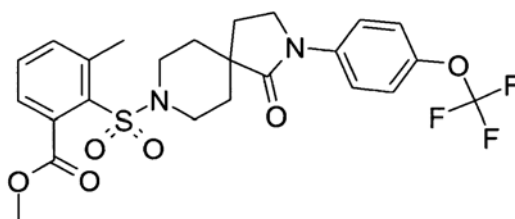


Preparación del cloruro de sulfonilo, cloruro de (3-isopropil-isoxazol-5-il)-metansulfonilo, utilizado en la reacción anterior:

- 30 El 5-clorometil-3-isopropil-isoxazol (1,3 g) disuelto en acetona/agua (50 ml/25 ml) se trató a TA con Na₂SO₃ (1,334 g) y entonces se calentó a 85°C durante la noche. El disolvente se sustrajo al vacío y los cristales blancos obtenidos se secaron cuidadosamente con alto vacío durante 24 h., se suspendieron en POC₃ (18,732 ml) y se calentaron a 150°C durante 2,5 h. Entonces, la mezcla de la reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. La sustracción del disolvente al vacío proporcionó el producto deseado en forma de aceite marrón (2,047 g). EM (EI): 223 (M⁺)

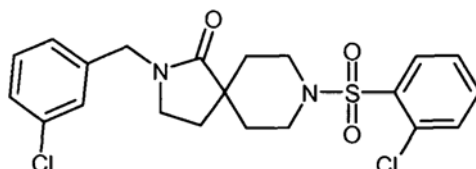
Ejemplo 234: metiléster del ácido 3-metil-2-[1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonil]-benzoico

- 40 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 180 paso D a partir de la sal del ácido acético 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (descrita en el ejemplo 180 paso C) y metiléster del ácido 2-clorosulfonil-3-metilbenzoico. Sólido blanco. EM (ESI): 527,14 (MH⁺)



Ejemplo 235: 8-(2-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-(3-cloro-bencil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

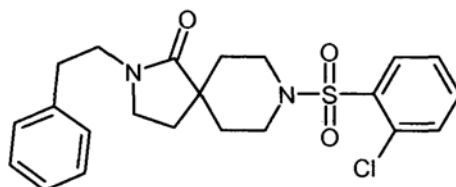
5



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 3-cloro-bencilamina. EM (ESI): 453,1 (MH⁺).

10

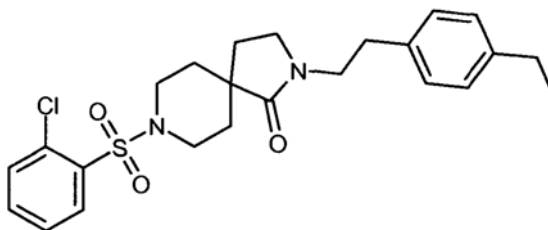
Ejemplo 236: 8-(2-(2-chloro-bencensulfonyl)-2-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y fenetilamina. EM (ESI): 433,3 (MH⁺).

20

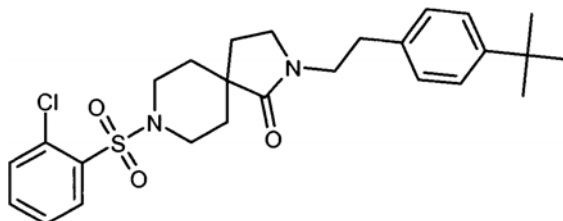
Ejemplo 237: 8-(2-(2-chloro-bencensulfonyl)-2-[2-(4-etilfenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(4-etilfenil)-etilamina. EM (ESI): 461,4 (MH⁺).

25

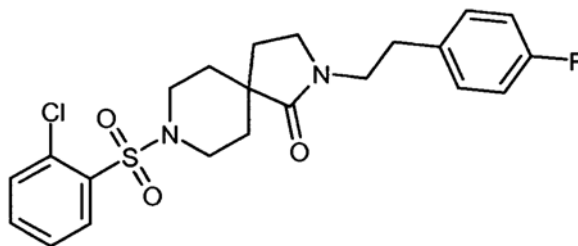
Ejemplo 238: 2-[2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-8-(2-chloro-bencensulfonyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(4-terc-butil-fenil)-etilamina. EM (ESI): 489,4 (MH⁺).

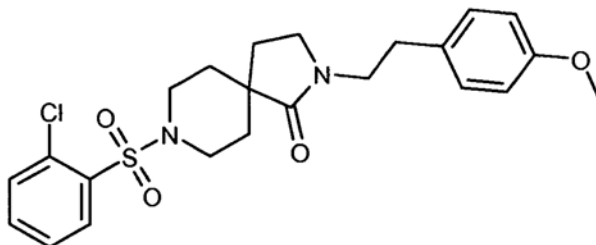
30

Ejemplo 239: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



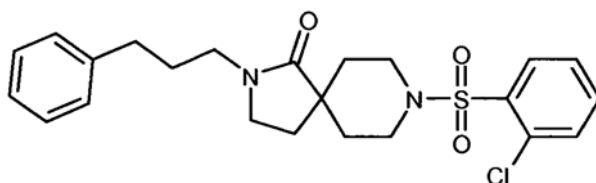
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(4-fluoro-fenil)-etilamina. EM (ESI): 451,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 240: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



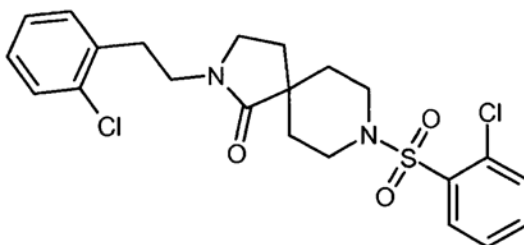
15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(4-metoxi-fenil)-etilamina. EM (ESI): 463,4 (MH⁺).

Ejemplo 241: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(3-fenil-propil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



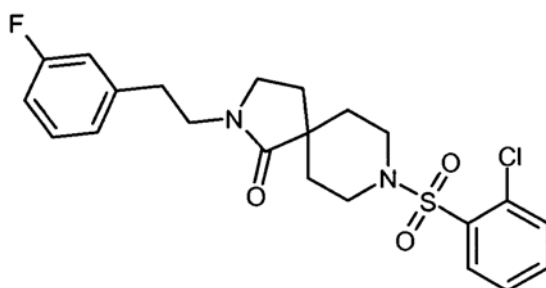
20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 3-fenil-propilamina. EM (ESI): 447,4 (MH⁺).

25 Ejemplo 242: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



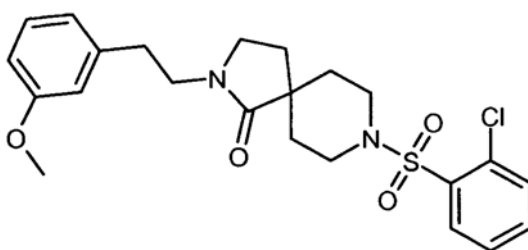
30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(2-cloro-fenil)-etilamina. EM (ESI): 467,3 (MH⁺).

Ejemplo 243: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



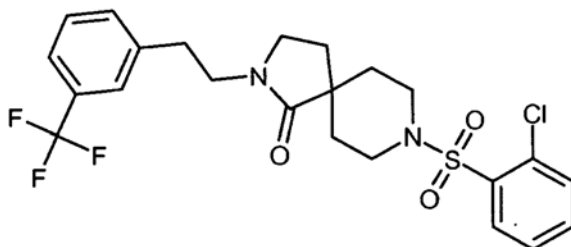
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(3-fluoro-fenil)-etilamina. EM (ESI): 451,4 (MH⁺).

Ejemplo 244: 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



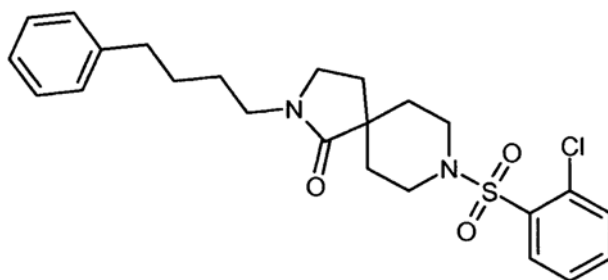
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina. EM (ESI): 463,4 (MH⁺).

15 Ejemplo 245: 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona



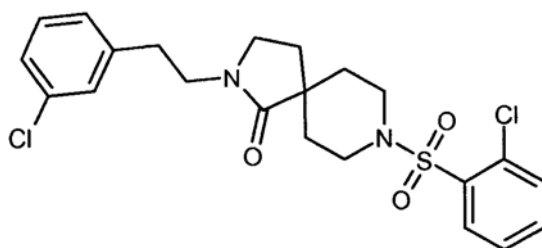
20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(3-trifluorometilfenil)-etilamina. EM (ESI): 501,4 (MH⁺).

Ejemplo 246: 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-(4-fenil-butyl)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



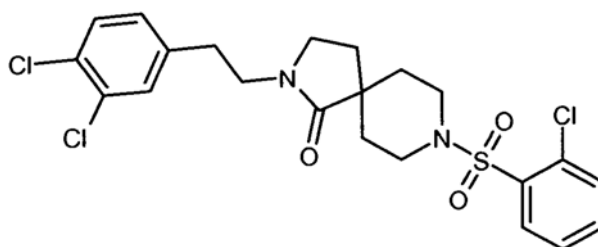
25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonyl)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 4-fenil-butilamina. EM (ESI): 461,4 (MH⁺).

30 Ejemplo 247: 8-(2-cloro-bencensulfonyl)-2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



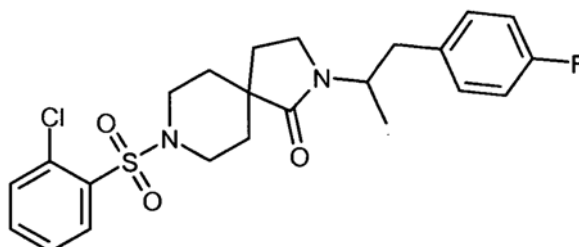
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(3-cloro-fenil)-etilamina. EM (ESI): 467,2 (MH⁺).

Ejemplo 248: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



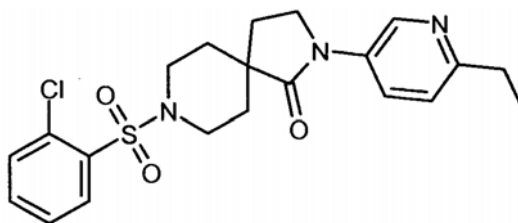
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina. EM (ESI): 503,1 (MH⁺).

15 Ejemplo 249: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metiletil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



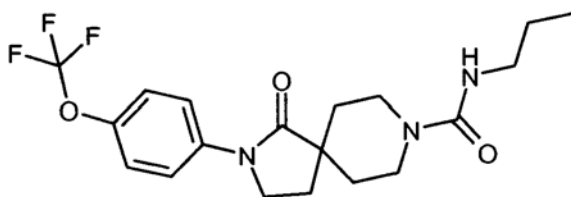
20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en tolueno y 2-(4-fluoro-fenil)-1-metiletilamina. EM (ESI): 465,3 (MH⁺).

Ejemplo 250: 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(6-etil-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de etiléster del ácido 1-(2-cloro-bencensulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico, cloruro de dimetilaluminio en heptano y 6-etil-piridin-3-ilamina. EM (ESI): 434,3 (MH⁺).

30 Ejemplo 251: propilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



Paso A): 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1,4-dicarboxílico, cloruro de dimetilaluminio en hexano y 4-trifluorometoxi-fenilamina, con la escisión concomitante del grupo protector Boc bajo las condiciones de reacción aplicadas. EM (ESI): 315,2 (MH⁺).

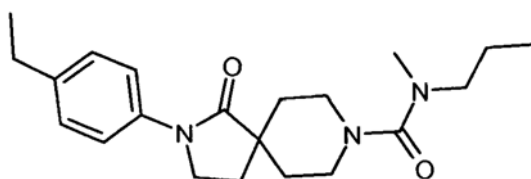
10 (Esto presenta una secuencia de reacción alternativa para preparar este compuesto, diferente a la secuencia de reacción descrita en el ejemplo 180 pasos A-C).

Paso B): propilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

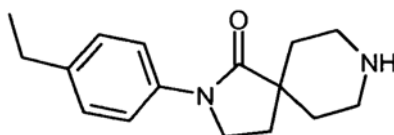
15 Se añadieron 13 mg (0,066 mmol) de difosgeno a una mezcla de 13,7 mg (0,06 mmol) de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona y 24,2 mg (0,24 mmol) de NEt₃ en 2 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C y se agitó durante 10 min. Tras la adición de 10,6 mg (0,18 mmol) de propilamina, la mezcla se agitó durante 16 h. a temperatura ambiente, se evaporó hasta que se secó y se purificó mediante una HPLC preparatoria de fase reserva eluída con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt₃. Las fracciones que contienen el producto se evaporaron para producir 1,1 mg (5 %) del compuesto del título. EM (ESI): 400,3 (MH⁺).

20

Ejemplo 252: metilpropilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



25 paso A): 2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

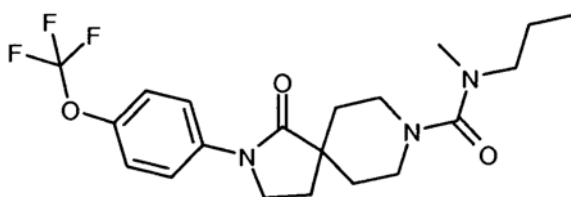


30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso A) a partir de 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1,4-dicarboxílico, cloruro de dimetilaluminio en hexano y 4-etilfenilamina, con la escisión concomitante del grupo protector Boc bajo las condiciones. EM (ESI): 259,1 (MH⁺).

paso B): metilpropilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

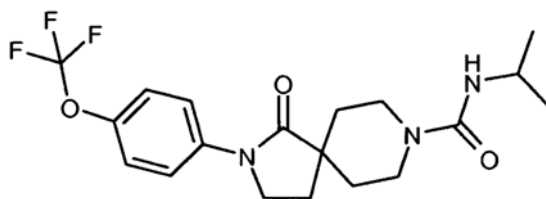
35 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y metilpropilamina. EM (ESI): 358,4 (MH⁺).

Ejemplo 253: metilpropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



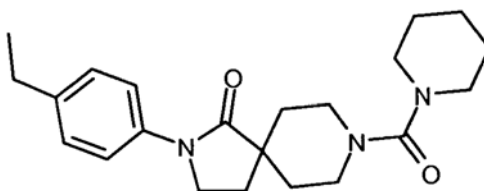
40 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y metilpropilamina. EM (ESI): 414,3 (MH⁺).

45 Ejemplo 254: isopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



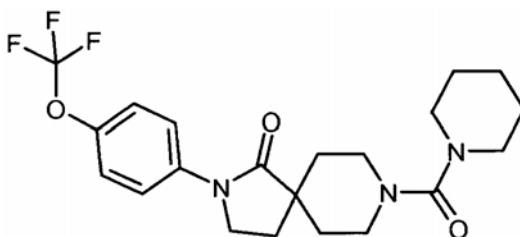
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y isopropilamina. EM (ESI): 400,3 (MH⁺).

Ejemplo 255: 2-(4-etilfenil)-8-(piperidin-1-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



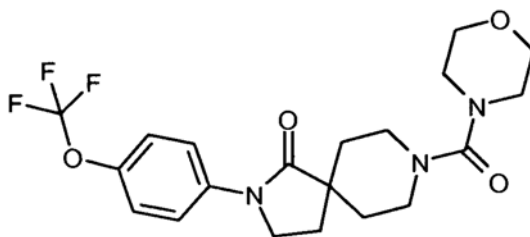
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y piperidina. EM (ESI): 370,3 (MH⁺).

15 Ejemplo 256: 8-(piperidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



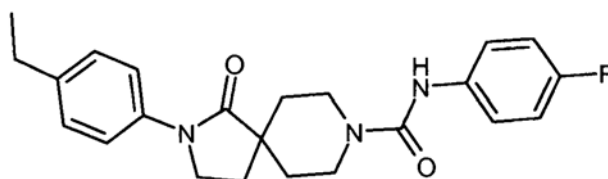
20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y piperidina. EM (ESI): 426,3 (MH⁺).

Ejemplo 257: 8-(morfolin-4-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



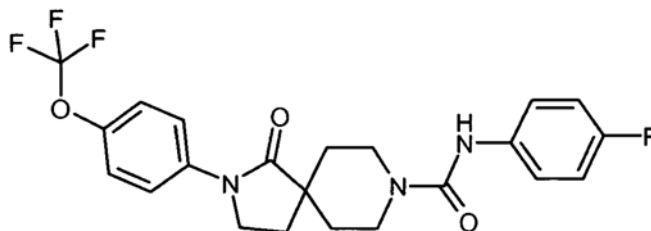
25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y morfolina. EM (ESI): 428,3 (MH⁺).

Ejemplo 258: (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



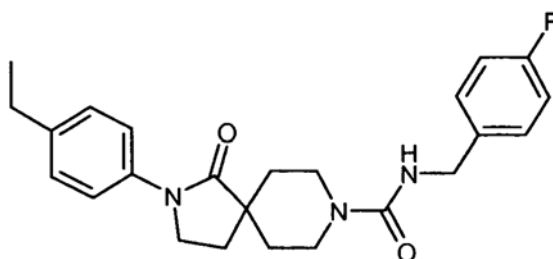
30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 4-fluoro-fenilamina. EM (ESI): 396,3 (MH⁺).

Ejemplo 259: (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



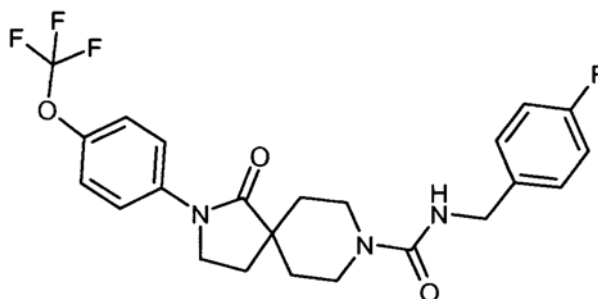
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 4-fluoro-fenilamina. EM (ESI): 452,3 (MH⁺).

Ejemplo 260: 4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



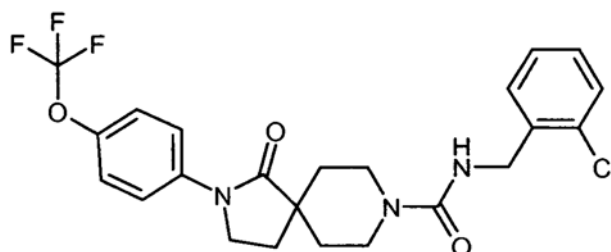
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 4-fluoro-bencilamina. EM (ESI): 410,4 (MH⁺).

15 Ejemplo 261: 4-fluoro-bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



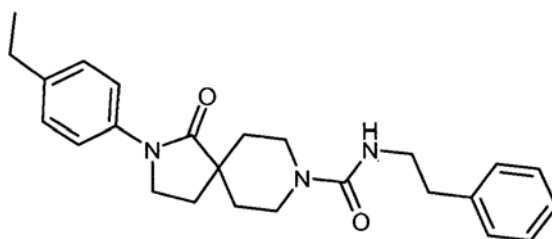
20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 4-fluoro-bencilamina. EM (ESI): 466,4 (MH⁺).

Ejemplo 262: 2-cloro-bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 2-cloro-bencilamina. EM (ESI): 482,3 (MH⁺).

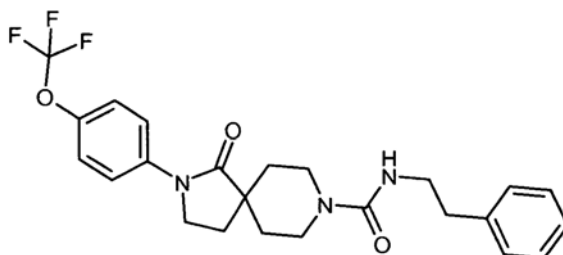
30 Ejemplo 263: fenetilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y fenetilamina. EM (ESI): 406,4 (MH⁺).

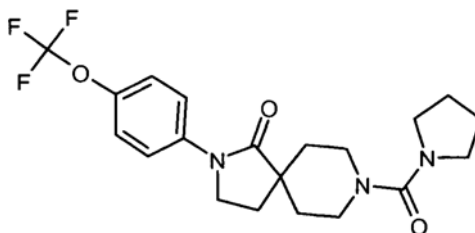
5

Ejemplo 264: fenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y fenetilamina. EM (ESI): 462,4 (MH⁺).

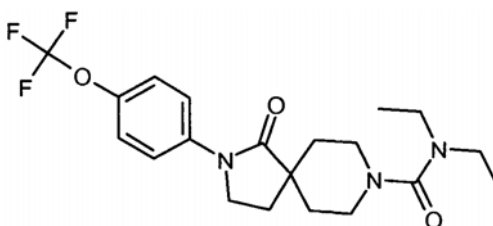
Ejemplo 265: 8-(pirrolidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



15

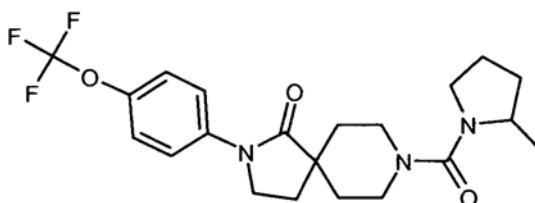
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y pirrolidina EM (ESI): 412,3 (MH⁺).

20 Ejemplo 266: dietilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y dietilamina. EM (ESI): 414,3 (MH⁺).

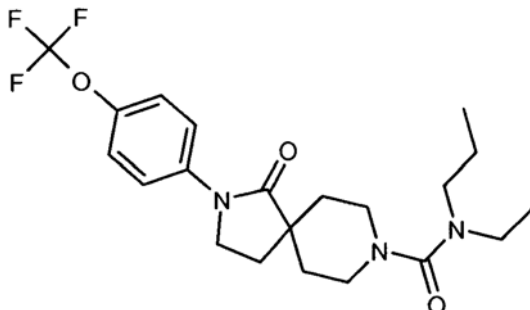
Ejemplo 267: 8-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



30

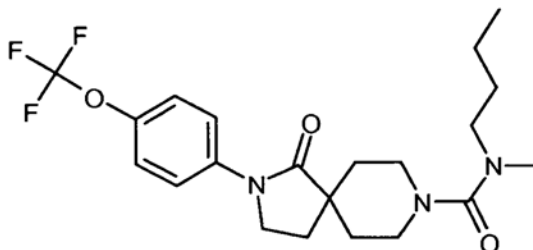
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 2-metilpirrolidina. EM (ESI): 426,3 (MH⁺).

5 Ejemplo 268: etil-propilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



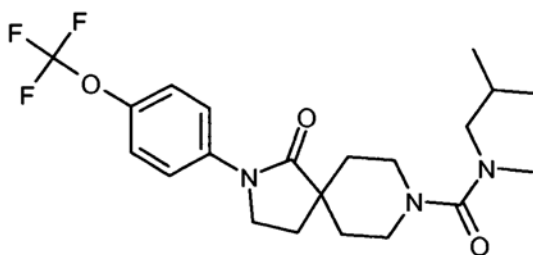
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y etil-propilamina. EM (ESI): 428,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 269: butil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



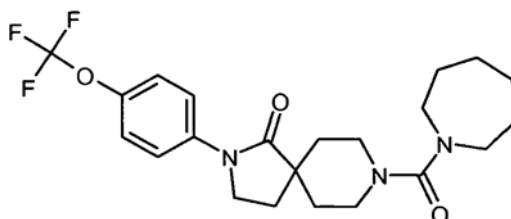
15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y butil-metilamina. EM (ESI): 428,4 (MH⁺).

Ejemplo 270: isobutil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



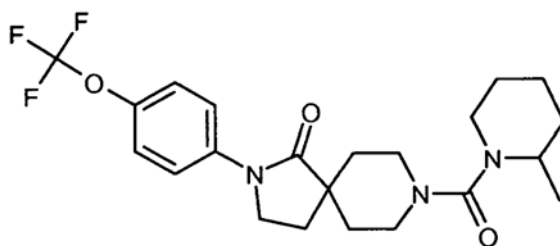
20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y isobutilmetilamina. EM (ESI): 428,4 (MH⁺).

25 Ejemplo 271: 8-(acepan-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y acepano. EM (ESI): 440,4 (MH⁺).

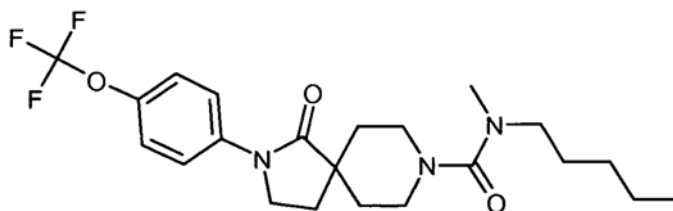
Ejemplo 272: 8-(2-metilpiperidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 2-metilpiperidina. EM (ESI): 440,4 (MH⁺).

5

Ejemplo 273: metilpentilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

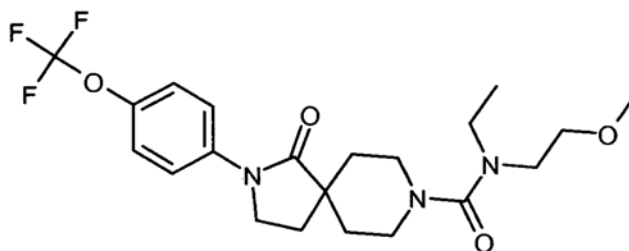


Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y metilpentilamina. EM (ESI): 442,4 (MH⁺).

10

Ejemplo 274: etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

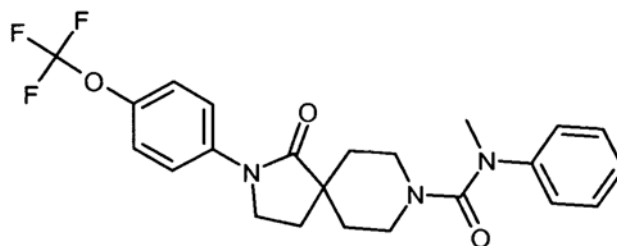
15



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxifenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y metilpropilamina. EM (ESI): 444,4 (MH⁺).

20

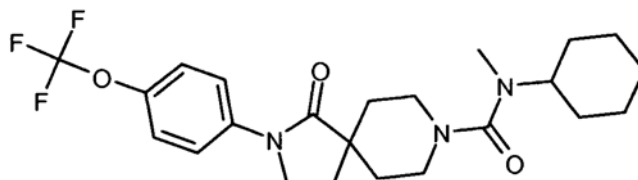
Ejemplo 275: metilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y metilfenilamina. EM (ESI): 448,3 (MH⁺).

25

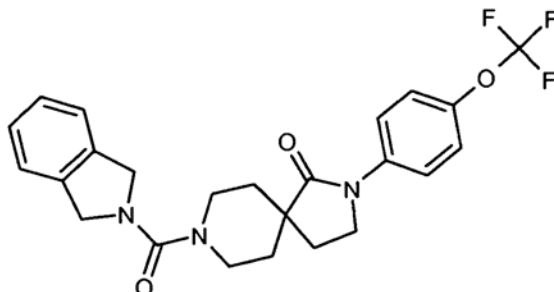
Ejemplo 276: ciclohexilmetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



30

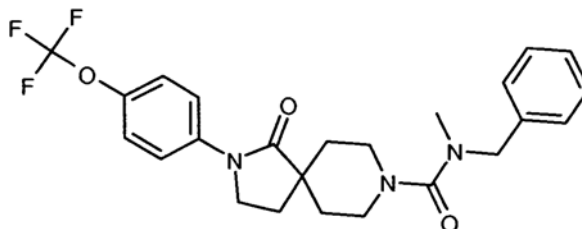
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y ciclohexilmetilamina. EM (ESI): 454,4 (MH⁺).

5 Ejemplo 277: 8-(1,3-dihidroisoindole-2-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



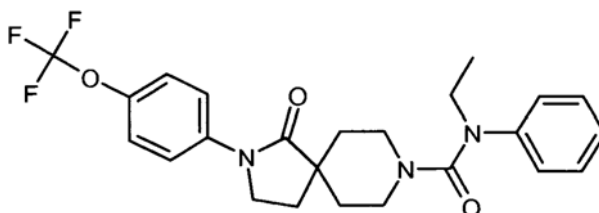
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 2,3-dihidro1H-isoindol. EM (ESI): 460,4 (MH⁺).

Ejemplo 278: bencilmetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



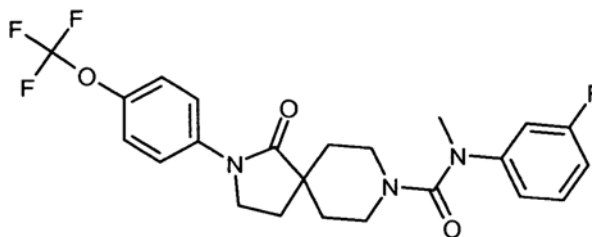
15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y bencilmetilamina. EM (ESI): 462,4 (MH⁺).

20 Ejemplo 279: etilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



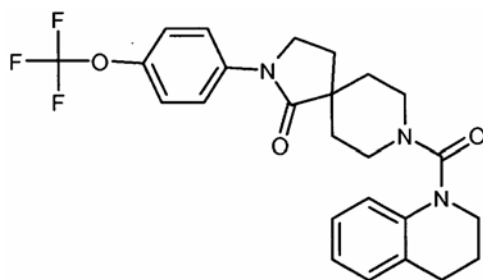
25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y etilfenilamina. EM (ESI): 462,4 (MH⁺).

Ejemplo 280: (3-fluoro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y (3-fluoro-fenil)-metilamina. EM (ESI): 466,4 (MH⁺).

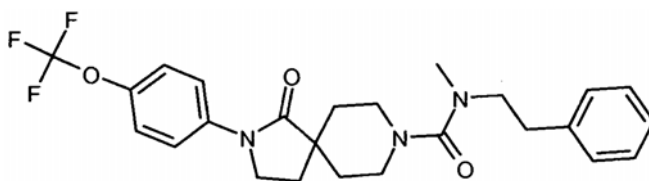
35 Ejemplo 281: 8-(3,4-dihidro2H-quinolin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina. EM (ESI): 474,4 (MH⁺).

5

Ejemplo 282: metilfenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

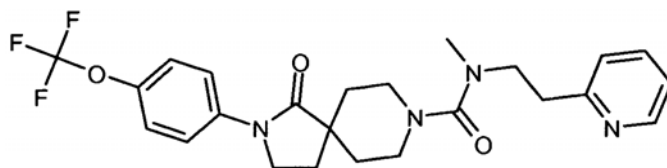


Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y metilfenetilamina. EM (ESI): 476,4 (MH⁺).

10

Ejemplo 283: metil(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

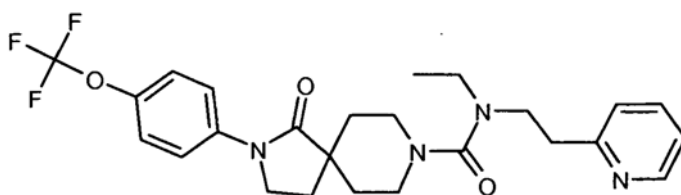
15



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y metil(2-piridin-2-il-etil)-amina. EM (ESI): 477,4 (MH⁺).

20

Ejemplo 284: etil(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

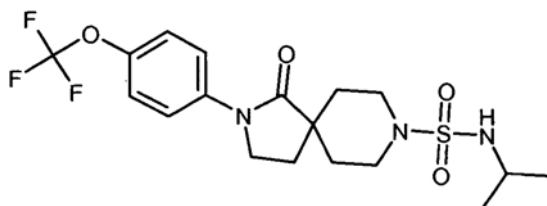


25

Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y etil(2-piridin-2-il-etil)-amina. EM (ESI): 491,4 (MH⁺).

30

Ejemplo 285: isopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



Paso A): cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo

Se añadió lentamente una mezcla de 915 mg (2,91 mmol) de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-

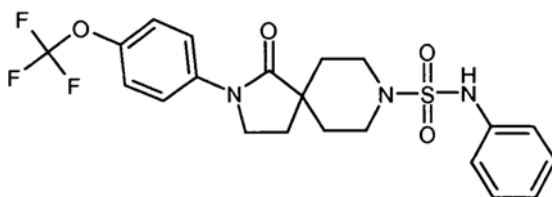
35

1-ona y 295 mg (2,91 mmol) de NEt_3 , durante un periodo de 30 min., a una solución de 405 mg (2,91 mmol) de cloruro de sulfurilo en 15 ml CHCl_3 anhidroso a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agitó durante 1 h. y se añadieron 405 mg (2,91 mmol) de cloruro de sulfurilo. La mezcla se agitó durante 5 h. a temperatura ambiente, se evaporó hasta que se secó y se utilizó sin purificación adicional en el paso consecutivo. EM (ESI): 315,2 ($\text{M-SO}_2\text{Cl}$) H^+ .

Paso B): isopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico

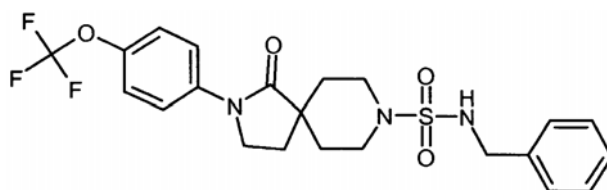
Una mezcla de 74 mg (0,18 mmol) de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo, 73 mg (0,72 mmol) de NEt_3 y 14,8 mg (0,252 mmol) de isopropilamina en 2 ml de CH_2Cl_2 se agitó durante 16 h. a 50°C . La mezcla se evaporó hasta que se secó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC preparatoria de fase reversa eluida con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para producir 12,5 mg (16 %) del compuesto del título. EM (ESI): 436,4 (MH^+).

Ejemplo 286: fenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



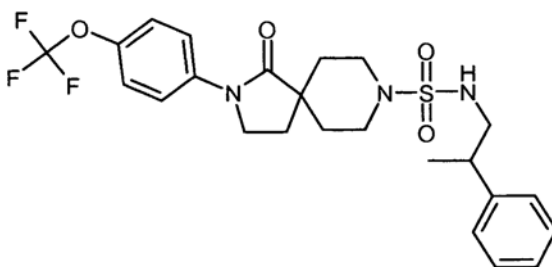
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y fenilamina. EM (ESI): 440,4 (MH^+).

Ejemplo 287: bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



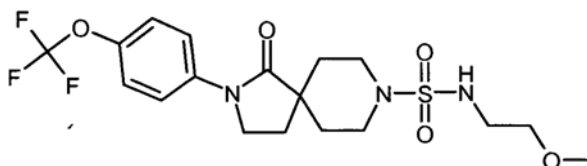
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y etil-(2-piridin-2-il-etil)-amina. EM (ESI): 484,4 (MH^+).

Ejemplo 288: (2-fenil-propil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y 2-fenil-propilamina. EM (ESI): 512,5 (MH^+).

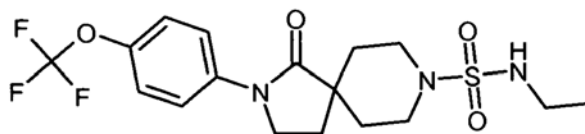
Ejemplo 289: (2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-

fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y 2-metoxi-etilamina. EM (ESI): 452,4 (MH⁺).

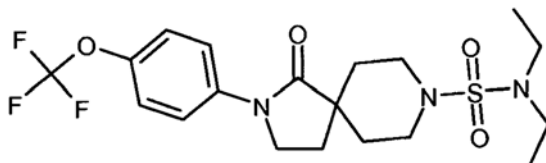
Ejemplo 290: etilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



5

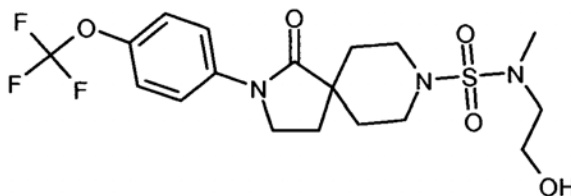
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y etilamina. EM (ESI): 422,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 291: dietilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



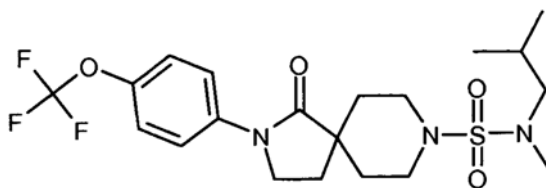
15 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y dietilamina. La reacción se sometió a tratamiento y purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 450,4 (MH⁺).

20 Ejemplo 292: (2-hidroxi-etil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



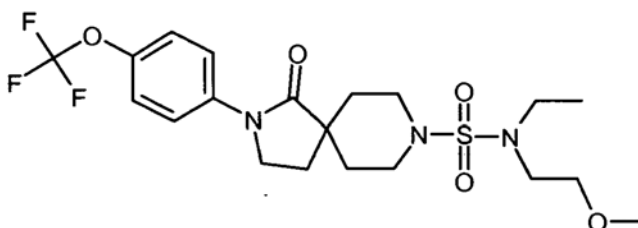
25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y 2-metilamino-etanol. La reacción se sometió a tratamiento y purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 452,4 (MH⁺).

Ejemplo 293: isobutil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo cloruro de y isobutil-metilamina. La reacción se sometió a tratamiento y purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 464,4 (MH⁺).

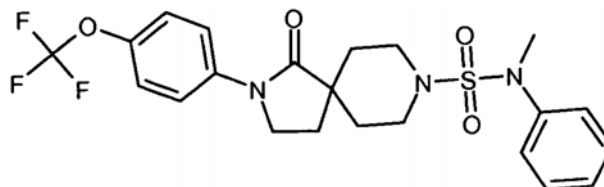
35 Ejemplo 294: etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo cloruro de y etil-(2-metoxi-etil)-amina. La reacción se sometió a tratamiento y purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 480,4 (MH⁺).

5

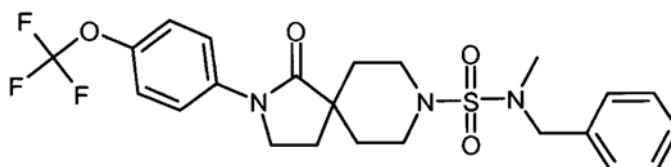
Ejemplo 295: metilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo cloruro de y metilfenilamina. La reacción se sometió a tratamiento y purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 484,4 (MH⁺).

15

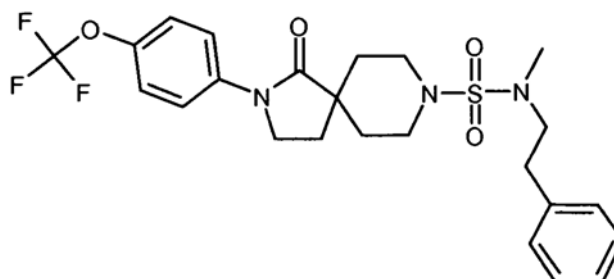
Ejemplo 296: bencil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y dietilamina. La reacción se sometió a tratamiento y purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 498,5 (MH⁺).

20

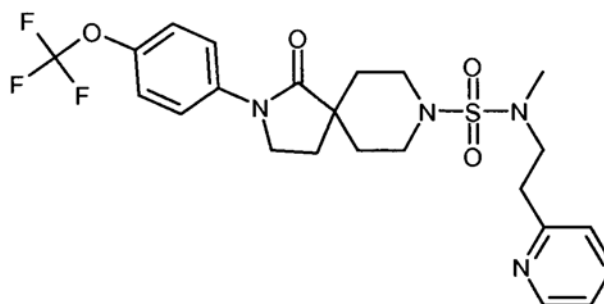
Ejemplo 297: metilfenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



25

Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y metilfenetilamina. La reacción se sometió a tratamiento y purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 512,5 (MH⁺).

Ejemplo 298: metil(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico



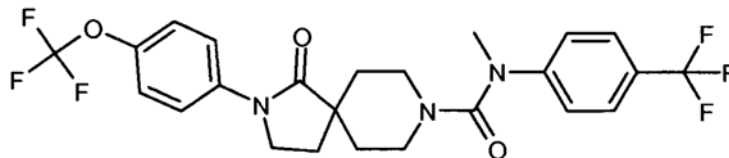
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 285 paso B) a partir de cloruro de 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonilo y metil(2-piridin-2-il-etil)-amina. La reacción se sometió a tratamiento y purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 512,5 (MH⁺).

35

purificación tras la agitación durante 2 h. a temperatura ambiente. EM (ESI): 513,5 (MH⁺).

Ejemplo 299: metil(4-trifluorometilfenil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

5

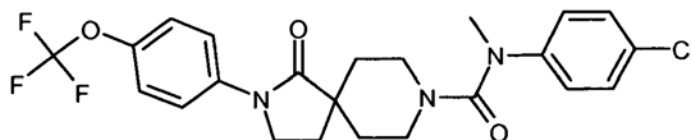


Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y metil(4-trifluorometilfenil)-amina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 516,5 (MH⁺).

10

Ejemplo 300: (4-cloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

15

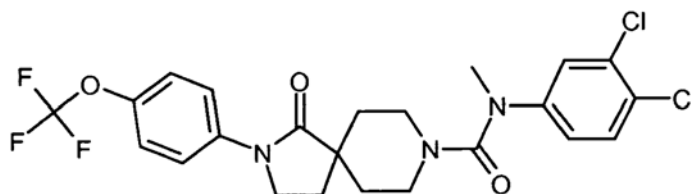


Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y (4-cloro-fenil)-metilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 482,4 (MH⁺).

20

Ejemplo 301: (3,4-dicloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

25

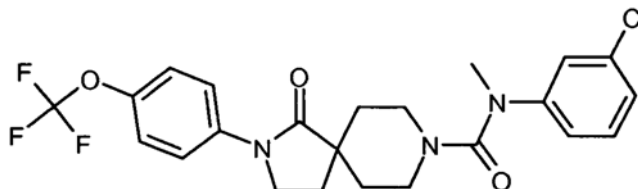


Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y (3,4-dicloro-fenil)-metilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 516,4 (MH⁺).

30

Ejemplo 302: (3-cloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

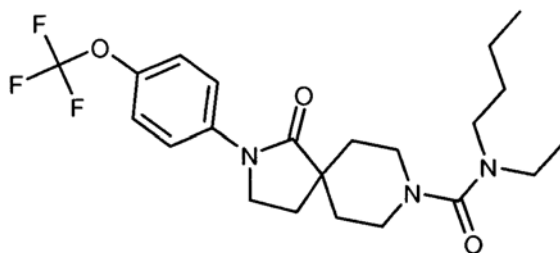
35



Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y (3-cloro-fenil)-metilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 482,4 (MH⁺).

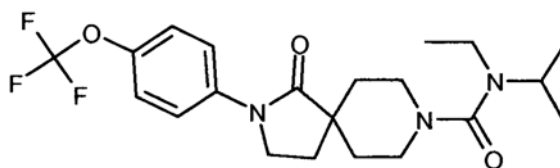
40

Ejemplo 303: butiletilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



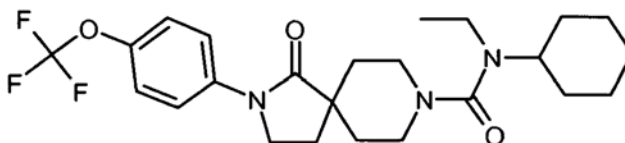
5 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y butiletilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 442,4 (MH⁺).

Ejemplo 304: etilisopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



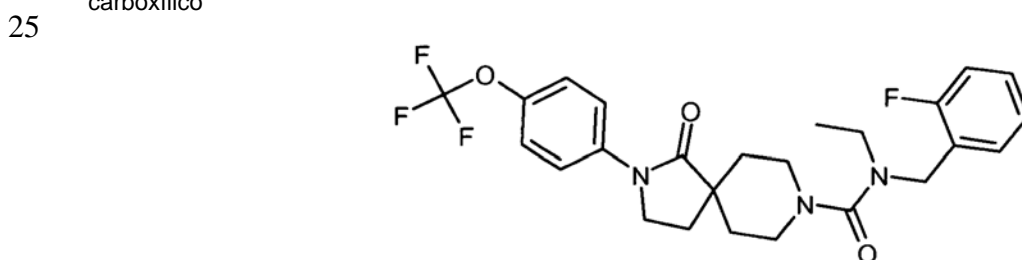
10 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y etilisopropilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 428,4 (MH⁺).

15 Ejemplo 305: ciclohexiletilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



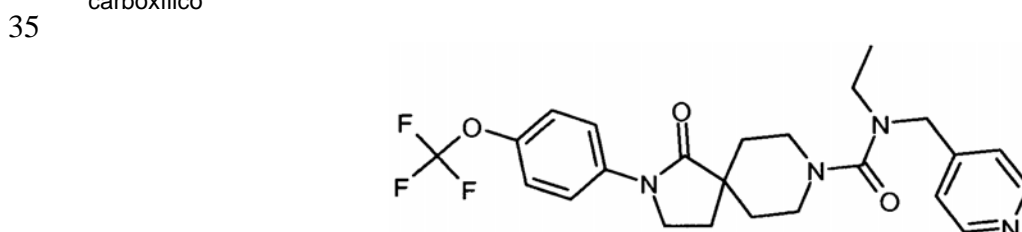
20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y ciclohexiletilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 468,5 (MH⁺).

Ejemplo 306: etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



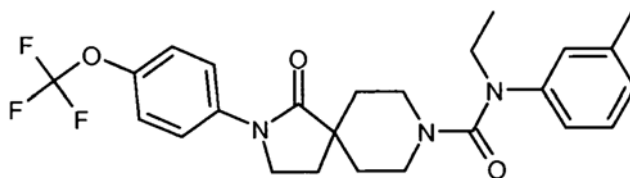
30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y etil-(2-fluoro-bencil)-amina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 494,5 (MH⁺).

Ejemplo 307: etil-piridin-4-ilmetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



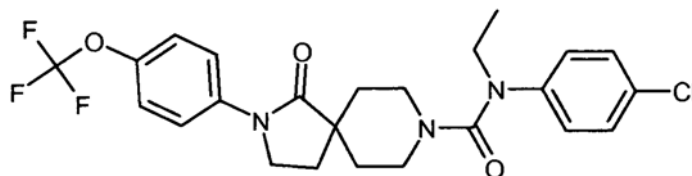
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y etil-piridin-4-ilmetilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 477,5 (MH⁺).

Ejemplo 308: etil-m-tolilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



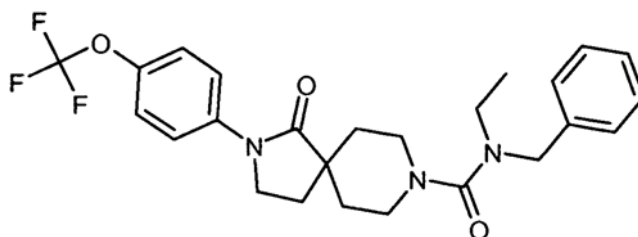
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y etil-m-tolilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 467,4 (MH⁺).

Ejemplo 309: (4-cloro-fenil)-etilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



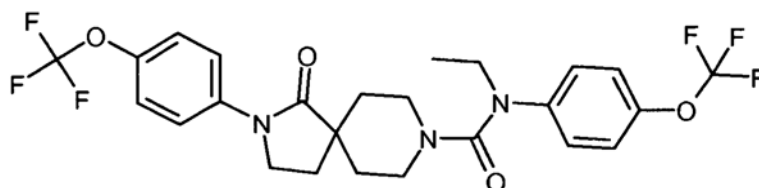
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y (4-cloro-fenil)-etilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 496,4 (MH⁺).

Ejemplo 310: benciletilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



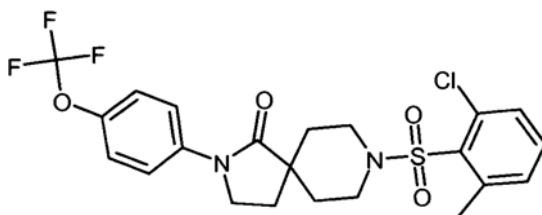
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y benciletilamina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 476,5 (MH⁺).

Ejemplo 311: etil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



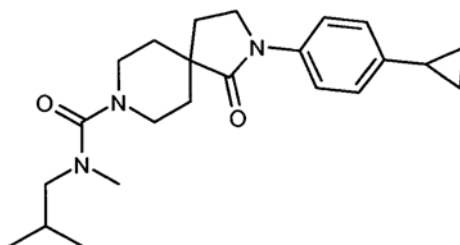
Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y etil-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, 2 h. a 50 °C y 1 h. a 80 °C antes de someterla a tratamiento y purificación. EM (ESI): 546,5 (MH⁺).

Ejemplo 312: 8-(2-cloro-6-metilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



5 Una mezcla de 37,7 mg (0,12 mmol) de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, 29,7 mg (ejemplo 251, paso A), 0,132 mmol) de cloruro de 2-cloro-6-metilbencen-1-sulfonilo y 36,4 mg (0,36 mmol) de NEt₃ en 2 ml de DCM se agitó durante 16 h. a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta que se secó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC preparatoria de fase reversa eluida con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para producir 14,7 mg (24 %) del compuesto del título. EM (ESI): 503,4 (MH⁺).

Ejemplo 313: isobutil-metilamida del ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



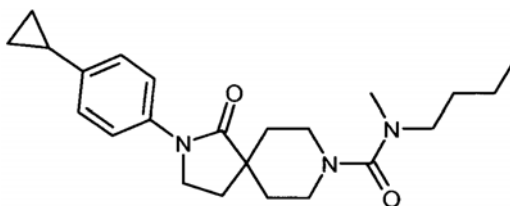
15 Paso A): 2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

20 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 1 paso D) a partir de 1-terc-butiléster 4-etiléster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1,4-dicarboxílico, cloruro de dimetilaluminio en hexano y 4-ciclopropilfenilamina, con la escisión concomitante del grupo protector Boc bajo las condiciones de reacción. EM (ESI): 271,2 (MH⁺).

Paso B): isobutil-metilamida del ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico

25 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y isobutil-metilamina. EM (ESI): 384,3 (MH⁺).

Ejemplo 314: butil-metilamida del ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico



30 Este material se preparó de forma análoga al ejemplo 251 paso B) a partir de 2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, difosgeno y butil-metilamina. EM (ESI): 384,4 (MH⁺).

35 Ejemplo A

Un compuesto con la fórmula (I) puede utilizarse en un modo conocido, per se, como el ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

	<u>Por comprimido</u>
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	<u>425 mg</u>

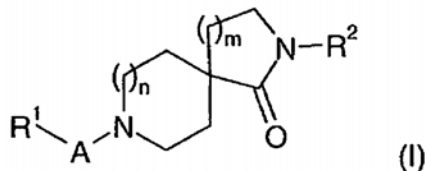
Ejemplo B

- 5 Un compuesto con la fórmula (I) puede utilizarse en un modo conocido, per se, como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

	<u>Por cápsula</u>
Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Esterato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos con la fórmula (I)



en la que

m es 1 o 2;

n es cero, 1 o 2, en la que, en caso que n sea cero, m es 1;

A es -S(O)₂- o carbonilo;

R¹ es alquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilocicloalquilo, hidroxicicloalquilalquilo, (cicloalquil)(hidroxi)alquilo, (cicloalquil)(alcoxi)alquilo, alcocicicloalquilalquilo, hidroxicicloalquilo, cicloalcoxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxialquilo, feniloxialquilo, dihidrofuranilidenmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, -NR⁴R⁵, acepanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, piridinalquilo, piridacinilo, piridacinilalquilo, piracinilo, piracinilalquilo, pirimidilo, pirimidilalquilo, fenilo, fenilalquilo, piperidinilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, pirazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, oxazolilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiazolilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinalquilo sustituido, piridacinilo sustituido, piridacinilalquilo sustituido, piracinilo sustituido, piracinilalquilo sustituido, pirimidilo sustituido, pirimidilalquilo sustituido, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en la que el piperidinilo sustituido, el pirrolidinilo sustituido, el pirazolilo sustituido, el imidazolilo sustituido, el isoxazolilo sustituido, el oxazolilo sustituido, el tiofenilo sustituido, el tiazolilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridinalquilo sustituido, el piridacinilo sustituido, el piridacinilalquilo sustituido, el piracinilo sustituido, el piracinilalquilo sustituido, el pirimidilo sustituido, el pirimidilalquilo sustituido, el fenilo sustituido o el fenilalquilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo, feniloxilo, alquilfeniloxilo, alquilsulfonilo, oxopirrolidinilo, alcocicarbonilo, benciloxilo y -NR⁶R⁷;

R² es imidazolilo, imidazolilalquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinalquilo, piridacinilo, piridacinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, alquilindazolilo, alquilbenzotiazolilo, difluorobenzo[1,3]dioxolilo, pirimidilo, pirimidilalquilo, piracinilo, piracinilalquilo, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinalquilo sustituido, piridacinilo sustituido, piridacinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, pirimidilo sustituido, pirimidilalquilo sustituido, piracinilo sustituido o piracinilalquilo sustituido, en la que el imidazolilo sustituido, el imidazolilalquilo sustituido, el fenilo sustituido, el fenilalquilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridinalquilo sustituido, el piridacinilo sustituido, el piridacinilalquilo sustituido, el pirazolilo sustituido, el pirazolilalquilo sustituido, el pirimidilo sustituido, el pirimidilalquilo sustituido, el piracinilo sustituido y el piracinilalquilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un halógeno, haloalcoxilo, alcoxilo, hidroxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxilo, alquilsulfanilo, cicloalquilsulfoniloxilo, cicloalcoxilo, alquenilo, cicloalquilalcoxilo, alcoxialcoxilo, tetrahidrofuraniloxilo, piridiniloxilo, alcocicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquiloxazodiazolilalquilo, haloalquiloxazodiazolilalquilo, alcoxialquenilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcocicarbonilo, alquilcarbonilo, haloalquilhidroxialquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxioxetanilo, fluorooxetanilo e hidroxicicloalquilo;

uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o alquilo y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, fenilo, alquilfenilo, haloalcoxifenilo, fenilalquilo, halofenilo, halofenilalquilo, haloalquilfenilo o piridinalquilo;

uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o hidroxialquilo y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o hidroxialquilo;

o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilocicloalquilo, hidroxicicloalquilalquilo, (cicloalquil)(hidroxi)alquilo, (cicloalquil)(alcoxi)alquilo, alcocicicloalquilalquilo, hidroxicicloalquilo, cicloalcoxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxialquilo, feniloxialquilo, dihidrofuranilidenmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, -NR⁴R⁵, acepanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiofenilo, piridinilo, alcopiridinilo, pirimidilo, fenilo, fenilalquilo, piperidinilo

- 5 sustituido, pirrolidinilo sustituido, pirazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiazolilo sustituido, piridinilo sustituido, piridacinilo sustituido, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en la que el piperidinilo sustituido, el pirrolidinilo sustituido, el pirazolilo sustituido, el imidazolilo sustituido, el isoxazolilo sustituido, el tiofenilo sustituido, el tiazolilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridacinilo sustituido, el fenilo sustituido y el fenilalquilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, haloalcoxilo, alquilsulfonilo, oxopirrolidinilo, alcoxicarbonilo, benciloxilo y $-NR^6R^7$.
- 10 3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que R^2 es fenilalquilo, alquilindazolilo, alquilbenzotiazolilo, difluorobenzo[1, 3]dioxolilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridacinilo sustituido o pirimidilo sustituido, en la que el fenilo sustituido, el fenilalquilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridacinilo sustituido y el pirimidilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un halógeno, haloalcoxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfoniloxilo, cicloalcoxilo, alquenilo, cicloalquilalcoxilo, alcoxialcoxilo, tetrahidrofuraniloxilo, piridiniloxilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquioxazodiazolilalquilo, haloalquioxazodiazolilalquilo, alcoxialquenilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, haloalquilhidroxialquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxioxetanilo, fluorooxetanilo e hidroxicicloalquilo.
- 15 4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R^1 es alquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, morfolinilo, fenilo o fenilo sustituido, en la que el fenilo sustituido se sustituye por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo, alcoxilo y haloalcoxilo.
- 20 5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que R^1 es alquilo, fenilo, pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, piridinilo sustituido o fenilo sustituido, en la que el pirazolilo sustituido, el isoxazolilo sustituido, el piridinilo sustituido y el fenilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, un halógeno, hidroxilo y haloalcoxilo.
- 25 6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que n es 1.
- 30 7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que m es 1.
- 35 8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que A es $-S(O)_2-$.
- 40 9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que R^2 es fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirazolilo, fenilo sustituido, piridinilo sustituido, piridacinilo sustituido o pirazolilo sustituido, en la que el fenilo sustituido, el piridinilo sustituido, el piridacinilo sustituido y el pirazolilo sustituido se sustituyen por de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un halógeno, haloalcoxilo, alcoxilo, hidroxilo, alcoxialquilo, e hidroxialquilo.
- 45 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, seleccionados a partir de
- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-bencensulfonil-2-(4-terc-butil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- (rac)-8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-bencensulfonil-2-(4-isopropoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 50 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(morfolin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 9-bencensulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona;
- 8-bencensulfonil-2-(6-isopropil-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-bencensulfonil-2-(6-cloro-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 55 8-bencensulfonil-2-piridin-3-il-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(3-ciclopropil-propionil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(4,4-dimetilpentanoil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-isopropoxi-fenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-bencensulfonil-2-(6-metoxi-piridacin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 60 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
- 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-etilfenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 65 (rac)-8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
- 2-(4-isopropoxi-fenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-bencensulfonil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; y
 8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona.

5 11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, seleccionados a partir de

- 2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(tiofen-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 10 2-(4-etilfenil)-8-(3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-(4-propilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 15 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metilsulfanil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-ciclopentilacetil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-fenilmetansulfonil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 20 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(propan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(morfolin-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 25 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona
 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 30 4-[8-(5-metiltiofen-2-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
 8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 4-[8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
 2-(4-etilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 35 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 4-[1-oxo-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
 8-(2-metansulfonil-bencensulfonil)-2-(4-propilfenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-(4-propilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 4-[1-oxo-8-(tiofen-2-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
 40 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-sec-butil-fenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 4-[8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 45 4-[8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido ciclopropansulfónico;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopentiloxi-fenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 50 8-(2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-(2-yodo-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 55 2-(4-etilfenil)-8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-trifluorometilbencensulfonil)-2-(4-ciclopropilfenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 60 4-[1-oxo-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido ciclopropansulfónico;
 8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 4-[8-(4-fluoro-2-trifluorometilbencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-feniléster del ácido metansulfónico;
 2-(4-butoxi-fenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 65 2-(4-sec-butoxi-fenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

- 2-(4-isopropoxi-fenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-butoxi-fenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-sec-butoxi-fenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 5 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-vinil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-ciclobutilmetansulfonil-2-(4-isopropoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-ciclobutilmetansulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-ciclopropansulfonil-2-(4-isopropoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 10 8-ciclopropansulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-ciclopropansulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 15 8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-isopropoxi-fenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-yodo-fenil)-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 20 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletíl)-fenil]-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 25 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletíl)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-isopropoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletíl)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2,2-dicloro-1-metilciclopropancarbonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 30 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 35 8-(2,2-dicloro-1-metilciclopropancarbonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-etil-2H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 40 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-metilbenzotiazol-6-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopentiloxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 45 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acético etiléster del ácido;
 {4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-fenil}-acetónitrile;
 50 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(5-trifluorometil[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(neopentilsulfonil)-2-(4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 55 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-hidroximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-metoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-(4-etilfenil)-8-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencensulfonil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-((E)-3-metoxi-propenil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-((E)-2-ciclopropil-vinil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 60 2-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-ciclopropil-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-ciclopropilmetoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etoximetilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Metiléster del ácido 4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-benzoico;
 65 2-(4-Acetilfenil)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
5 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
9-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona;
9-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-etoximetilfenil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona;
4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-N-isopropil-benzamida;
4-[8-(2-cloro-bencensulfonil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-2-il]-N-isopropil-N-metilbenzamida;
10 (rac)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
15 (rac)-8-(isobutilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-8-(isobutilsulfonil)-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-8-(ciclopropilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-8-(ciclopropilsulfonil)-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
20 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-etansulfonil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-2-(4-(2-fluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenil]-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxiopropil)fenil)-8-(3,3-dimetilbutanoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
25 (rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(isobutilsulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
(rac)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(3,3-dimetilbutanoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazoie-4-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
30 8-(pirrolidin-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-metil-2H-pirazol-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(1-metil-1H-pirazol-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(5-metilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
35 8-(piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-metilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-ciclopropilamino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
40 8-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-sulfonil]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)-piridin-3-sulfonil]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-metoxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-benciloxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-hidroxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
45 8-(2-amino-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(6-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(4-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(4-metoxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(piridin-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
50 8-(pirimidin-2-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(piridin-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(6-metilpiridacin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
55 8-(2-metilamino-piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-ciclopropil-2-hidroxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-ciclopropil-2-metoxi-etansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(1-hidroxi-ciclopentilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(1-metoxi-ciclopentilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
60 8-(2-hidroxi-2-metilpropan-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(dihidrofuran-(2Z)-ilidenemetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(tetrahidrofuran-2-ilmetansulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(3-hidroxi-3-metilpentanoil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-ciclobutil-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
65 8-(2-isopropoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-terc-butoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;

- 8-(1-hidroxi-ciclopropancarbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-benciloxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-fenoxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
5 8-(2-fenil-propionil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-fenil-butiril)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-metiliazol-4-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-ciclopentiloxi-acetil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
10 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
15 8-(5-metilisoxazol-3-ilmetsulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
8-(3-isopropil-isoxazol-5-ilmetsulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
Metiléster del ácido 3-metil-2-[1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfonil]-benzoico;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(3-cloro-bencil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
20 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-etilfenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
2-[2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(3-fenil-propil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
25 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-fenil-butil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
30 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metiletil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(6-etil-piridin-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
Propilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Metilpropilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
35 metilpropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Isopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
2-(4-etilfenil)-8-(piperidin-1-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(piperidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(morfolin-4-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
40 (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
4-fluoro-bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
2-cloro-bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
45 Fenetilamida del ácido 2-(4-etilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Fenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
8-(pirrolidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
Dietilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
8-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
50 Etil-propilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Butil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Isobutil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
8-(acepan-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
8-(2-metilpiperidin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
55 Metilpentilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Metilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
ciclohexil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
8-(1,3-dihidroisindole-2-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
60 Bencil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Etilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
(3-fluoro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
8-(3,4-dihidro2H-quinolin-1-carbonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
Metilfenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
65 Metil(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
Etil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;

- Isopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Fenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Bencilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 5 (2-fenil-propil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Etilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Dietilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 (2-hidroxi-etil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 10 Isobutil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Metilfenilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Bencil-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Metilfenetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 15 Metil(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-sulfónico;
 Metil(4-trifluorometilfenil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 (4-cloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 (3,4-dicloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 (3-cloro-fenil)-metilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 20 Butiletilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etilisopropilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Ciclohexiletilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-piridin-4-ilmetilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 25 Etil-m-tolilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 (4-cloro-fenil)-etilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Benciletilamida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 Etil-(4-trifluorometoxi-fenil)- amida del ácido 1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico;
 8-(2-cloro-6-metilbencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 Isobutil-metilamida del ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico; y
 30 Butil-metilamida del ácido y 2-(4-ciclopropilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-8-carboxílico.
12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, seleccionados a partir de
- 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 35 8-bencensulfonil-2-(4-terc-butil-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-bencensulfonil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoksi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; y
 8-bencensulfonil-2-(4-isopropoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona.
13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 11, seleccionados a partir de
- 2-(4-etilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2,2-dimetilpropan-1-sulfonil)-2-(4-etilfenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 45 8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-metilpropan-1-sulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 2-(4-ciclopropilfenil)-8-(2-trifluorometilbencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 50 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoksi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-tri fluorometoxi-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoksi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)-2-(4-isopropoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 8-bencensulfonil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 55 (rac)-8-(2-cloro-bencensulfonil)-2- [4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 (rac)-8-(3,3-dimetilbutiril)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona;
 8-(2-metil2H-pirazol-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 8-(2-hidroxi-piridin-3-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;
 60 8-(2-cloro-piridin-3-sulfonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona; y
 8-(2-cloro-bencensulfonil)-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona.
14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su utilización como sustancia terapéuticamente activa.
- 65 15. Una composición farmacológica que incluye un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-

13 y un transportador terapéuticamente inerte.

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad.

5