

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 496**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10805703 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2516439**

54 Título: **Diaza-espiro[5.5]undecanos como antagonistas del receptor de orexina**

30 Prioridad:

21.12.2009 IN DE26632009

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

09.05.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BADIGER, SANGAMESH;
BEHNKE, DIRK;
BETSCHART, CLAUDIA;
CHAUDHARI, VINOD;
COTESTA, SIMONA;
HINRICHS, JÜRGEN HANS-HERMANN;
OFNER, SILVIO;
PANDIT, CHETAN y
WAGNER, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 459 496 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

Diaza-espiro[5.5]undecanos como antagonistas del receptor de orexina

La invención se refiere a diaza-espiro[5.5]undecanos, a su preparación, a su uso como medicamentos y a medicamentos que los contienen.

5 Las orexinas (orexina A/OX-A y orexina B/OX-B), que también se conocen como hipocretinas, son neuropéptidos. La orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. y colaboradores, Cell, 1998, 92, 573 - 585). Las orexinas se producen en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se unen a receptores acoplados a la proteína G, los receptores de orexina (también conocidos como receptores de hipocretina): se conocen el receptor de orexina-1 (OX1R) y el receptor de orexina-2 (OX2R). El receptor de orexina-1
10 tiene cierta selectividad por OX-A, mientras que el receptor de orexina-2 se une a OX-A y OX-B con afinidad similar. Las orexinas regulan los estados de sueño y vigilia, abriendo enfoques terapéuticos potencialmente nuevos para la narcolepsia como así como el insomnio y colaboradores trastornos del sueño (Chemelli R. M. y colaboradores, Cell, 1999, 98, 437 - 451). Además, se encontró que las orexinas estimulan el consumo de alimentos en ratas sugiriendo un papel fisiológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo central de retroalimentación que regula el comportamiento alimenticio (Sakurai T. y colaboradores, Cell, 1998, 92, 573 - 585). Aún más, se demostró que las orexinas desempeñan un papel en la función cerebral de recompensa / motivación lo que sugiere la utilidad para el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias (Harris A. C. y colaboradores, Nature, 2005, 437, 556 - 559). Aún más, se ha demostrado que los niveles de beta amiloide se correlacionan inversamente con los niveles de orexina en roedores y en seres humanos (cerebro y / o LCE), y que un antagonista del receptor de orexina reduce tanto los niveles de beta amiloide como la carga de placa amiloide en ratones transgénicos de Alzheimer, lo que sugiere la utilidad en la tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Kang J. E. y colaboradores, Science 2009, 326, 1005 - 1007).

Una revisión de los agonistas y antagonistas del receptor de orexina en la literatura se presenta en Cai J. y colaboradores, Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 6, no. 5, 1 de mayo de 2006, páginas 631 - 646.

25 La publicación internacional WO 2007/025069 de Merck & Co. Inc. describe compuestos de diazaespirodecano antagonistas del receptor de orexina.

Los receptores de orexina pueden tener numerosas implicaciones en trastornos tales como

i) trastornos del sueño, por ejemplo, apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, el síndrome de desfase horario, ritmos biológico y circadiano perturbados; trastornos del sueño asociados con enfermedades tales como
30 trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas;

ii) trastornos relacionados con la alimentación, por ejemplo, trastornos del apetito y del gusto;

iii) trastornos relacionados con sustancias, por ejemplo, abuso de sustancias, dependencia de sustancias y trastornos de abstinencia de sustancias, tales como abstinencia de nicotina o abstinencia de narcóticos;

iv) enfermedad de Alzheimer;

35 v) trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, por ejemplo, depresión; ansiedad; adicciones; trastorno obsesivo compulsivo; neurosis afectiva; neurosis depresiva; neurosis de ansiedad; trastorno distímico; trastorno del estado de ánimo; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastorno sexual; esquizofrenia; depresión maníaca; delirios; demencia; retardo mental severo y discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette; enfermedad de Parkinson; embolia isquémica o hemorrágica; migraña; y trastornos neurodegenerativos incluyendo entidades nosológicas tal como el complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; epilepsia por degeneración palido-ponto-nigral; trastornos convulsivos;

45 vi) enfermedades cardiovasculares, diabetes, asma, síndrome / enfermedad de Cushing, adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia, hipopituitarismo, tumor / adenoma de la hipófisis; enfermedades hipotalámicas; síndrome de Froehlich; enfermedades de la hipófisis, hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorrea funcional o psicógena; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción hipotálamo-suprarrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de deficiencia de la hormona del crecimiento; deficiencia idiopática del crecimiento; enanismo; gigantismo; acromegalia, enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión, hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; hemorragia subaracnoidea; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; intolerancia a la glucosa; vómitos y náuseas; enfermedad inflamatoria del intestino;
50 discinesia gástrica; úlceras gástricas; incontinencia urinaria de la vejiga, por ejemplo incontinencia de urgencia;

hiperalgesia, dolor, aumento de la sensibilidad o exagerada al dolor tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor vago; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor causado por lesiones deportivas; dolor relacionado con una infección por ejemplo, VIH, dolor posterior a una quimioterapia; dolor posterior al accidente cerebrovascular; dolor postoperatorio; neuralgia; condiciones asociadas con dolor visceral tales como síndrome del intestino irritable, migraña y angina de pecho; y

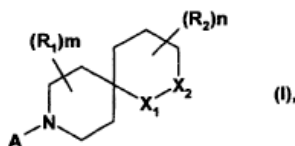
vii) otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema de orexina.

Los antagonistas del receptor de orexina, se considera que son útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, en particular trastornos del sueño, trastornos de alimentación y trastornos relacionados con sustancias.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar nuevos antagonistas del receptor de orexina que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deben unirse en forma potente a los receptores de orexina (ya sea como antagonistas selectivos del subtipo OX1R u OX2R o como antagonistas dobles de OX1R/OX2R), mientras que muestran poca afinidad por otros receptores. Deben ser bien absorbidos por el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente suficientemente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando son dirigidos contra receptores en el sistema nervioso central deben atravesar la barrera hematoencefálica libremente y cuando son dirigidos selectivamente contra receptores en el sistema nervioso periférico no deben atravesar la barrera hematoencefálica. No deben ser tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el fármaco candidato ideal podrá salir en una forma física que sea estable, no higroscópica y ser fácilmente formulada.

Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor de orexina y son por lo tanto potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, en particular trastornos del sueño, trastornos relacionados con la alimentación, trastornos relacionados con sustancias y la enfermedad de Alzheimer.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



donde

A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de 8 a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_3 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno, y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R_4 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

cada R_4 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, o dos R_4 en el mismo átomo del anillo ambos son oxo;

o A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A1 y en el que el sistema anular puede estar sustituido además una vez o más de una vez por R_5 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

A1 es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada uno de R₅ o R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, o halogenalcoxi C₁₋₆;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

5 cada uno de R₁ o R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, o halogenalcoxi C₁₋₆;

-X₁- es -C(O)- y -X₂- es -N(L-B)-;

o -X₁- es -N(L-B)- y -X₂- es -C(O)-;

L es -C(R₇)₂-;

10 cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄);

B es un sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

15 cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ - alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₄ - alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₄)amino - alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, halogenalquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halogenalquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ - alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, halógeno, hidroxilo, ciano, amino o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular pueden estar unido directamente a un sistema anular B o a través de un alquileo C₁₋₄, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

20 o dos R₈ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez con R₉, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₉ es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆, o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

35 en forma libre o en forma de sal.

A menos que se indique lo contrario, las expresiones utilizadas en la presente invención tienen el significado siguiente:

40 "Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n o iso-propilo, n, iso, sec o ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo; alquilo C₁₋₆ representa preferentemente un alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o de cadena ramificada dando especial preferencia a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y ter-butilo.

45 "Alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente como se definió aquí anteriormente, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Comprende 1 a 20 átomos de carbono. A menos que se disponga otra cosa, alquileo se refiere a fracciones que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 de carbono átomos, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, ter-butileno, n-pentileno, iso-pentileno, neopentileno, n-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, n-heptileno, n-octileno, n-nonileno, n-decileno y similares.

Cada parte alquilo de "alcoxi", "halogenalquilo" etcétera, tendrá el mismo significado que el descrito en la definición anteriormente mencionada de "alquilo", especialmente en cuanto a linealidad y tamaño preferencial.

5 "Alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende uno o más enlaces carbono-carbono insaturados, tales como etenilo y propenilo. Los grupos alquenilo incluyen grupos alquenilo C_{2-6} y grupos alquenilo C_{2-4} (que tienen de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente), tales como etenilo, alilo o isopropenilo.

"Alquinilo" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que comprenden uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen alquinilo C_{2-6} y grupos alquinilo C_{2-4} , que tienen de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Los grupos alquinilo incluyen por ejemplo grupos tales como etinilo y propinilo.

10 "Alquilamino" se refiere a una amina secundaria o terciaria que tiene la estructura general -NH-alquilo o -N(alquil)(alquilo), en donde cada alquilo puede ser el mismo o diferente. Tales grupos incluyen, por ejemplo, grupos mono y di(alquil C_{1-6})amino, en los que cada alquilo puede ser el mismo o diferente y puede contener de 1 a 6 átomos de carbono, así como grupos mono y di(alquil C_{1-4})amino.

15 "Cicloalquilo C_{3-7} " representa una fracción alicíclica saturada que tiene de tres a siete átomos de carbono. Este término se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un sustituyente que es sustituido "una vez o más de una vez", por ejemplo como se ha definido para A, está preferiblemente sustituido por uno a tres sustituyentes.

20 Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo. Los grupos halogenalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo; preferiblemente $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CH_3$, $-CF_2CH_3$, o $-CH_2CF_3$.

25 En el contexto de la invención, la definición de A y A1 como "sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca un grupo hidrocarbonado aromático C_6 o un sistema anular aromático heterocíclico de cinco a seis miembros.

En el contexto de la invención, la definición de B como un "sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros" abarca un grupo hidrocarbonado aromático C_6 o C_{10} o un sistema anular aromático heterocíclico de cinco a diez miembros. "Policíclico" significa preferiblemente bicíclico.

30 El término "sistema anular aromático policíclico condensado" se refiere a un sustituyente aromático que consiste de múltiples, por ejemplo dos anillos aromáticos, que se fusionan juntos.

En el contexto de la invención, la definición de A como un "sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros" abarca un grupo hidrocarbonado aromático C_{10} o un sistema anular aromático heterocíclico de ocho a diez miembros.

35 En el contexto de la invención, la definición de R_3 y R_8 como un "sistema anular monocíclico de tres a siete miembros" abarca un grupo hidrocarbonado aromático C_6 , un sistema anular aromático heterocíclico de cinco a seis miembros y un sistema anular alifático o heterocíclico monocíclico de tres a siete miembros.

40 En el contexto de la invención, la definición de dos R_8 como un "sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros" abarca grupos hidrocarbonados y heterocíclicos de cinco a siete miembros que comprenden al menos un doble enlace, que se comparte con el sistema anular aromático al cual se fusionan.

Un grupo hidrocarbonado aromático C_6 o C_{10} es típicamente fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

45 Preferiblemente, pero dependiendo también de la definición de sustituyente, "sistemas anulares aromáticos heterocíclicos de cinco a diez miembros" consisten de 5 a 10 átomos por anillo de los cuales de 1 - 3 átomos del anillo son heteroátomos. Tales sistemas anulares aromáticos heterocíclicos pueden estar presentes como un único o como múltiples sistemas anulares aromáticos, por ejemplo, dos, sistemas anulares aromáticos condensados; preferiblemente como sistemas anulares únicos o como sistemas anulares benz-fusionados.

Los ejemplos de sistemas anulares heterocíclicos son: imidazo[2,1-b]tiazol, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano,

dihidrofurano, tetrahidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pteridina, y los correspondientes heterociclos benz-fusionados, por ejemplo, indol, isoindol, cumarina, isoquinolina, quinolina, quinoxalina y similares. Otros ejemplos de heterociclos son: quinoxalina, indol, piridina, 1H-benzo[d]imidazol, quinolina, pirimidina, 1,3,4-oxadiazol, isoxazol, pirrol o benzo[d]isoxazol.

Dependiendo de la definición de sustituyente, los compuestos de fórmula I pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o de mezclas diastereoméricas. En particular, pueden estar presentes más átomo(s) de carbono asimétrico(s) en los compuestos de fórmula I y sus sales. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son abarcados por la invención.

Tal como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado de la invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no pueden superponerse entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse ya sea por R o por S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida puede ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la cual giran el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La invención se entiende que incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del(de los) compuesto(s) de la invención puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un exceso enantiomérico del 50%, al menos un exceso enantiomérico del 60%, al menos un exceso enantiomérico del 70 %, al menos un exceso enantiomérico del 80%, al menos un exceso enantiomérico del 90%, al menos un exceso enantiomérico del 95%, o al menos un exceso enantiomérico del 99% en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados puede, si es posible, estar presentes en la forma cis- (Z)- o trans- (E).

De acuerdo con ello, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de la constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y / o cristalización fraccionada.

Cualquiera de los racematos resultantes de productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear por lo tanto una fracción básica para resolver los compuestos de la invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Dependiendo de la definición de sustituyente, los compuestos de fórmula I pueden presentarse en diversas formas tautómeras. Todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I son abarcados por la invención.

5 Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre o como una sal. En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, expresiones como "compuesto de fórmula I" se entiende que abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, en forma de una sal libre o de adición ácida. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos
10 libres de fórmula I, tales como picratos o percloratos, están también incluidos. Para uso terapéutico, se emplean únicamente sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en forma de preparaciones farmacéuticas), y son, por tanto, los preferidos. Las sales son preferiblemente sales fisiológicamente aceptables, formadas mediante la adición de un ácido.

Como se usa en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables. La compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales ácidas en virtud de la presencia de grupos adecuados, tales como grupos amino.

15 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro / bromhidrato, bicarbonato / carbonato, bisulfato / sulfato, canforsulfonato, cloruro / clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato / yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato de hidrógeno / dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de la que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por
20 ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor por medio de métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado.
30 Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, según se requiera. Listas de sales adecuadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
35

La invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir compuestos de fórmula (I), en la que (1) uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número de masa o masa atómica diferente del número de masa o de la masa atómica encontrados habitualmente en la naturaleza, y / o (2) la relación isotópica de uno o más átomos es diferente de la relación de origen natural.
40

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención comprende isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tal como ^{36}Cl , de flúor, tal como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tal como ^{32}P , y de azufre, tal como ^{35}S .

45 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de fármacos y / o de distribución en el tejido sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de medios rápidos de detección.

50 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos capacitados en la técnica o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

- 5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

- 10 Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y / o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristal adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristales. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o poner en contacto compuestos en solución de fórmula I con el formador del co-cristal bajo condiciones de cristalización y el aislamiento de los co-cristales formados de este modo. Los formadores adecuados de co-cristales incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004 / 078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

- 15 Los compuestos de la invención se obtienen ya sea en forma libre, o como una sal de los mismos. Se describen derivados de profármacos de los compuestos de la invención.

- 20 Los profármacos de los compuestos de la invención se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y uso de profármacos son bien conocidas por aquellos capacitados en la técnica. Los profármacos puede ser conceptualmente divididos en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase The Practice of medical Chemistry, Ch. 31 - 32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, California, 2001). Generalmente, profármacos bioprecusores son compuestos, que están inactivos o con poca actividad en comparación con el compuesto farmacológico activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa mediante el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de farmacológica activa como cualesquiera de los productos metabólicos liberados debe tener aceptablemente baja toxicidad.

- 30 Profármacos portadores son compuestos farmacéuticos que contienen una fracción de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y / o el suministro localizado a un sitio (s) de acción. Deseablemente para tal profármaco portador, el enlace entre la fracción del fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos donde la fracción de transporte se destina a mejorar la absorción, por lo general la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden, por ejemplo, usarse para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilicidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad por el sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y / o mejora de la formulación farmacológica (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, se puede mejorar la lipofilicidad por medio de esterificación de los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga por lo menos una fracción lipofílica).

- 45 Ejemplos de profármacos son, por ejemplo, los derivados de O-acilo de alcoholes. Los preferidos son derivados de éster farmacéuticamente aceptables que pueden ser convertidos por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior de ω-(amino, mono o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior de α-(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares convencionalmente utilizados en la técnica. Además, se han enmascarado aminas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que son escindidos por esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Por otra parte, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico base de Mannich, su preparación y uso.

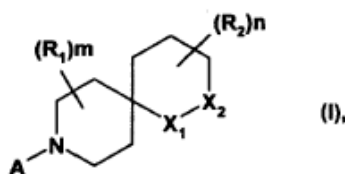
Además, los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

- 55 Los sustituyentes preferidos, rangos preferidos de valores numéricos o rangos preferidos de los radicales presentes en compuestos de la fórmula I, Ia, Ib y los compuestos intermedios correspondientes se definen a continuación. La

definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los compuestos intermedios correspondientes. Las definiciones de los sustituyentes se pueden combinar a voluntad, por ejemplo, sustituyentes preferidos R₁ y sustituyentes particularmente preferidos R₂.

- 5 En formas de realización especialmente preferidas, la invención se refiere a uno o más de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos que vienen a continuación, en forma libre o en forma de sal.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I



donde

- 10 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

- 15 cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno, y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₄, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

- 20 cada R₄ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, o dos R₄ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

- 25 o A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A1 y en el que el sistema anular puede estar sustituido además una vez o más de una vez por R₅, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

- 30 A1 es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada uno de R₅ o R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, o halogenalcoxi C₁₋₆;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 35 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada uno de R₁ o R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, o halogenalcoxi C₁₋₆;

-X₁- es -C(O)- y -X₂- es -N(L-B)-;

o -X₁- es -N(L-B)- y -X₂- es -C(O)-;

- 40 L es -C(R₇)₂-;

cada R_7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4});

5 B es un sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R_8 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

15 o dos R_8 en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez con R_9 , y en la que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno, y en
20 donde cada R_9 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6} , o dos R_9 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

en forma libre o en forma de sal.

25 En una clase de compuestos de la invención, A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno. En una forma de realización de dicha clase, cada R_3 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno. En una forma de realización de dicha
30 clase, A no está sustituido. En una forma de realización de dicha clase, A es quinoxalino, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 . En una forma de realización de dicha clase, A es quinoxalin-2-ilo, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 .

35 En una clase de compuestos de la invención, A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A_1 y en el que el sistema anular puede estar adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por R_5 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

En una clase de compuestos de la invención, m es 0, 1, 2 o 3. En una forma de realización de dicha clase, m es 0 o 1, por ejemplo siendo m 0.

40 En una clase de compuestos de la invención, n es 0, 1, 2 o 3. En una forma de realización de dicha clase, n es 0 o 1, por ejemplo siendo n 0.

En una clase de compuestos de la invención, cada uno de R_1 o R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} o halogenalquilo C_{1-6} .

En una clase de compuestos de la invención, $-X_1-$ es $-C(O)-$ y $-X_2-$ es $-N(LB)-$.

45 En una clase de compuestos de la invención, $-X_1-$ es $-N(LB)-$ y $-X_2-$ es $-C(O)-$.

En una clase de compuestos de la invención, cada R_7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halogenalquilo C_{1-6} . En una forma de realización de dicha clase, cada R_7 es hidrógeno.

En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el

que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

5 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de nueve miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

10 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de nueve miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y cada R_8 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-4} - alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} - alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-4})amino - alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , halogenalquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halogenalquinilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , halogenalcoxialquilo C_{1-4} - alcoxialquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, halógeno, hidroxilo, ciano, amino o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de nueve miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y cada R_8 es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno.

25 En una clase de compuestos de la invención, B es indolilo que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{8a} , en donde un sustituyente en el nitrógeno del indolilo puede no ser halógeno, y cada uno de R_{8a} es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno.

En una clase de compuestos de la invención, B es indol-3-ilo que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{8a} , en donde un sustituyente en el nitrógeno del indol-3-ilo puede no ser halógeno, y cada uno de R_{8a} es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno.

30 En una clase de compuestos de la invención, B es indol-4-ilo que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{8a} , en donde un sustituyente en el nitrógeno del indol-4-ilo puede no ser halógeno, y cada uno de R_{8a} es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno.

35 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b} , y en el que el sistema anular puede estar sustituido adicionalmente una vez o más de una vez por R_{8c} ;

40 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , halogenalcoxialquilo C_{1-6} , halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y

45 cada R_{8c} es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , halogenalcoxialquilo C_{1-6} , halógeno o ciano.

En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b} , y en el que el sistema anular puede estar sustituido adicionalmente una vez o más de una vez por R_{8c} ;

50 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros, que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} ,

halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno, y cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

- 5 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b}, y en el que el sistema anular puede estar sustituido adicionalmente una vez o más de una vez por R_{8c};

- 10 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular pueden a su vez estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un heterocíclico sistema anular puede no ser halógeno; y

cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

En una clase de compuestos de la invención, B es fenilo que está sustituido una vez por R_{8b}, y que puede estar sustituido adicionalmente una vez o más de una vez por R_{8c};

- 15 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular pueden a su vez estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un heterocíclico sistema anular puede no ser halógeno; y

- 20 cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

En una clase de compuestos de la invención, B es fenilo que está sustituido por R_{8b} en la posición orto relativa al grupo L, y en el que dicho fenilo puede estar adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por R_{8c};

- 25 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular pueden a su vez estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un heterocíclico sistema anular puede no ser halógeno; y

cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

- 30 En una clase de compuestos de la invención, B es fenilo que está sustituido por R_{8b} en la posición orto relativa al grupo L; y R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

- 35 En una clase de compuestos de la invención, B es fenilo que está sustituido por R_{8b} en la posición meta relativa al grupo L, y en el que dicho fenilo puede estar adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por R_{8c};

R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular pueden a su vez estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un heterocíclico sistema anular puede no ser halógeno; y

- 40 cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

- 45 En una clase de compuestos de la invención, B es fenilo que está sustituido por R_{8b} en la posición meta relativa al grupo L; y R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b}; R_{8b} es un sistema

anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

5 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

10 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b}, y en el que el sistema anular puede estar adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por R_{8c}, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

15 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular pueden a su vez estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano; y

cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

20 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b}, y en el que el sistema anular puede estar adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por R_{8c}, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

25 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros, que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

30 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b}, y en el que el sistema anular puede estar adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por R_{8c}, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

R_{8b} es fenilo, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano; y

35 cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

40 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular está sustituido una vez por fenilo, que puede a su vez estar sustituido una o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

45 cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

50

5 o dos R₈ en átomos adyacentes del anillo forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez estar sustituido una vez o más de una vez con R₉, y en la que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada R₉ es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆, o dos R₉ en el mismo átomo del anillo ambos son oxo.

10 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano.

15 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano.

20 En una clase de compuestos de la invención, B es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈; cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano.

En una clase de compuestos de la invención, B es fenilo que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈; cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano.

25 En una clase de compuestos de la invención, cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, halógeno o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que cada sistema anular su vez puede estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

35 En una clase de compuestos de la invención, cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₄)amino -alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, halogenalqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halogenalquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, halógeno, hidroxilo, ciano, amino o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular pueden estar unido directamente al sistema anular B o mediante un alqueno C₁₋₄, y en el que cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular puede a su vez estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un heterocíclico sistema anular puede no ser halógeno.

En una clase de compuestos de la invención,

45 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, quinoxalino o quinoxalin-2-ilo), y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno;

50 m y n son ambos 0;

-X₁- es -C(O)- y -X₂- es -N(L-B)-;

L es -CH₂-;

- 5 B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y

cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno.

En una clase de compuestos de la invención,

- 10 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, quinoxalinilo o quinoxalin-2-ilo), y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno;

- 15 m y n son ambos 0;

-X₁- es -C(O)- y -X₂- es -N(LB)-;

L es -CH₂-;

- 20 B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y

cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno.

En una clase de compuestos de la invención,

- 25 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, quinoxalinilo o quinoxalin-2-ilo), y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

- 30 cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno;

m y n son ambos 0;

-X₁- es -C(O)- y -X₂- es -N(L-B)-;

L es -CH₂-;

- 35 B es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b}, y en el que el sistema anular puede estar adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por R_{8c};

- 40 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular puede además estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un heterocíclico sistema anular puede no ser halógeno; y

cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

En una clase de compuestos de la invención,

- 5 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, quinoxalinilo o quinoxalin-2-ilo), y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_3 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno;

m y n son ambos 0;

$-X_1-$ es $-C(O)-$ y $-X_2-$ es $-N(L-B)-$;

- 10 L es $-CH_2-$;

B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b} , y en el que el sistema anular pueden ser sustituido además una vez o más de una vez por R_{8c} , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

- 15 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros, que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, y cada R_{8c} es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano.

En una clase de compuestos de la invención,

- 20 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, quinoxalinilo o quinoxalinilo-2-ilo), y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

- 25 cada R_3 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno;

m y n son ambos 0;

$-X_1-$ es $-N(L-B)-$ y $-X_2-$ es $-C(O)-$;

L es $-CH_2-$;

- 30 B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, indolilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo o indol-4-ilo) y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y

cada R_8 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno.

- 35 En una clase de compuestos de la invención,

- 40 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, quinoxalinilo o quinoxalinilo-2-ilo), y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_3 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno;

m y n son ambos 0;

-X₁- es -N(L-B)- y -X₂- es -C(O)-;

L es -CH₂-;

- 5 B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y

cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno.

En una clase de compuestos de la invención,

- 10 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de nueve o diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, quinoxalinilo, quinoxalinilo-2-ilo, benzo [d]oxazolilo o benzo [d]oxazol-2-ilo), y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

- 15 cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno;

m y n son ambos 0;

-X₁- es -N(L-B)- y -X₂- es -C(O)-;

L es -CH₂-;

- 20 B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y

cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno.

- 25 En una clase de compuestos de la invención,

- 30 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de nueve o diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre (por ejemplo, quinoxalinilo, quinoxalinilo-2-ilo, benzo [d]oxazolilo o benzo [d]oxazol-2-ilo), y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno;

m y n son ambos 0;

-X₁- es -N(L-B)- y -X₂- es -C(O)-;

L es -CH₂-;

- 35 B es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y

- 40 cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno.

En una realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado de

- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (naftalen-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- (3-(piridin-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2-bencil-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (naftalen-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d][1,3]dioxol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d][1,3]dioxol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2-bencil-2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (3-(trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (3-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,3-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,3-dimetoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (quinolin-8-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (bifenil-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (2- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (4- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona; 2- (3-clorobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (3-clorobencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-clorobencil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((3-metil-5-fenilisoazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilquinolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metil-3-fenilisoazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirrol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,5-dimetilisoazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- (2- (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 1- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((2-metoxipiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-3-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- bencil-9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (isoquinolin-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((2-morfolinopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-morfolinobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (3-(pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (piridin-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(pirazin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1H-benzo [d][1,2,3-triazol-1-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (piridin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilpiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-5-m-toliltiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-bromopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (1- (1H-indol-3-il)etil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((2-metil-2H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-cloropiridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(metoximetil)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- (4- (1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-cloro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metilisoxazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 3- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonitrilo
- 2- (isoquinolin-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- fluoro-5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonitrilo
- 2- ((5-feniloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 4- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)quinolin-2(1H)- ona;
- 2- ((6-metilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 4- fluoro-3-((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonitrilo
- 5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)picolinonitrilo
- 10 2- (4- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-fluoro-3-metoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3-metilisoxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-7-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (4- (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((1- (3-metoxifenil)-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1- (2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metil-2- (tiazol-4-il)oxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((2- (furan-3-il)-5-metiloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((2,2,8-trimetil-4H-[1,3]dioxino[4,5-c]piridin-5-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4-metil-2-feniloxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-fluoro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((1H-indol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

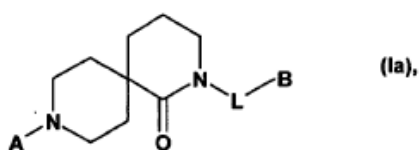
- 2- ((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonitrilo
- 2- (5-metil-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- (indolin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4- (1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-metil-5- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- bencil-9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 15 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (6-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-metilbenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 20 1- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metilindolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[3,2-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(5-metiloxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (oxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (furan-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (2- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-metilbenzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilftalazin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-2- ((1H-indol-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metoxi-1 H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5- (tiazol-2-il)piridin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (isoquinolin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilquinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-fenilpirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (piridin-4-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[4,3-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinazolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (3-metilquinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (4-fluorofenil)tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metil-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona y
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona.

25 Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) que es 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un proceso para la producción de compuestos de la fórmula I.

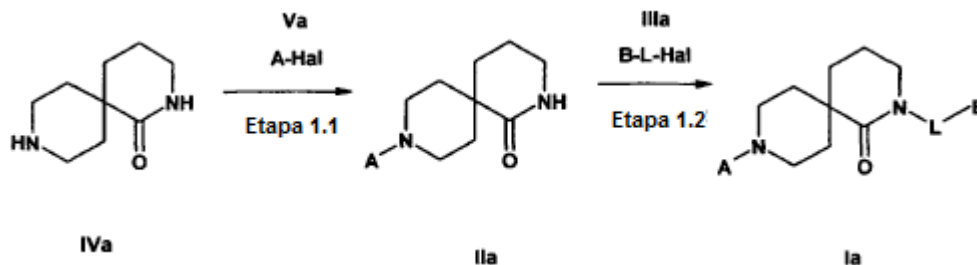
Los compuestos de la fórmula la



en la que A, L y B son como se definen bajo la fórmula I, se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el esquema 1:

Esquema 1:

5

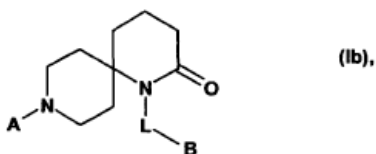


Los pasos del proceso se describen con más detalle a continuación:

10 Paso 1.1: Un compuesto de fórmula IIa, en la que A es como se define bajo la fórmula I, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula IVa - que es 2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona - con un compuesto de fórmula Va, en la que A se define bajo la fórmula I y Hal es un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , y en presencia de un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida.

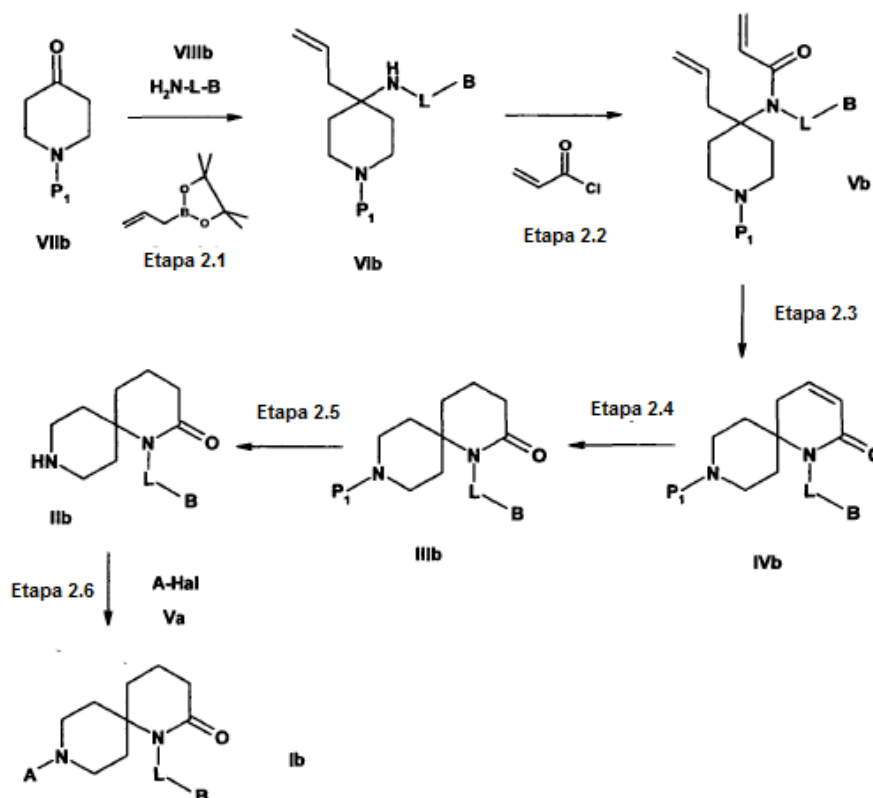
15 Paso 1.2: Un compuesto de fórmula Ia, en la que A, L y B son como se define bajo la fórmula I, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IIa con un compuesto de fórmula IIIa, en el que B y L son como se definen en la fórmula I y Hal es un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, en presencia de una base fuerte, tal como NaH, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula Ib



20 en la que A, L y B son como se definen bajo la fórmula I, se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el esquema 2:

Esquema 2:



5 Los pasos del proceso se describen con más detalle a continuación:

10 Paso 2.1: Un compuesto de fórmula VIIb, en la que L y B son como se definen en la fórmula I y P₁ es un grupo protector, tal como ter-butil-oxi-carbonilo, puede obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula VIIIb, en la que L y B son como se definen bajo la fórmula I, y con éster de pinacol del ácido borónico de alilo (que se representa en el Esquema 2), en la presencia de un agente de enlazamiento de agua, tal como un tamiz molecular de 4 Å (4 Ångströms), y en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno.

15 Paso 2.2: Un compuesto de fórmula Vb, en la que L y B son como se definen en la fórmula I y P₁ es un grupo protector tal como se define en la fórmula VIb, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VIb con cloruro de acrílico (que se representa en el esquema 2) en presencia de una base, tal como una base de Huenig (DIPEA), y en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

20 Paso 2.3: Un compuesto de fórmula IVb, en la que L y B son como se definen en la fórmula I y P₁ es un grupo protector tal como se define en la fórmula VIb, se puede obtener por conversión del compuesto de fórmula Vb a través de metátesis de cierre de anillo usando un catalizador adecuado, tal como un catalizador de segunda generación de Grubbs, en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano, bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón.

Paso 2.4: Un compuesto de fórmula IIIb, en la que L y B son como se definen en la fórmula I y P₁ es un grupo protector tal como se define en la fórmula VIb, se puede obtener por hidrogenación del compuesto de fórmula IVb mediante un agente de hidrogenación adecuado, tal como hidrógeno y un catalizador de Pd / C, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol.

25 Paso 2.5: Un compuesto de fórmula IIb, en la que L y B son como se define en la fórmula I, se puede obtener mediante la desprotección el compuesto de fórmula IIIb con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

Paso 2.6: Un compuesto de fórmula Ib, en la que A, L y B son como se define bajo la fórmula I, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IIb con el compuesto de fórmula Va (dicho compuesto está descrito en

el Esquema 1 más arriba) en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , y en presencia de un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida.

5 Otros compuestos de fórmula I se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula Ia o Ib - preparados como se describe de acuerdo con el esquema 1 o el esquema 2 - por reducción, oxidación y / o otra adición de grupos funcionales de compuestos resultantes y / o por escisión de cualquier grupo(s) de protección opcionalmente presente(s), y de la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula I.

Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

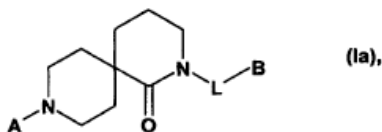
10 La elaboración de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos obtenibles de esta manera pueden llevarse a cabo de conformidad con procedimientos conocidos.

Las sales de adición ácida pueden producirse a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa.

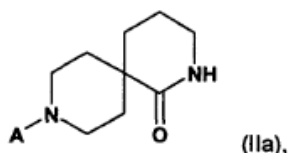
Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar también por otros procesos convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos, donde los procesos son aspectos adicionales de la invención.

15 Los materiales de partida de las fórmulas IIIa, IVa, Va, VIIb y VIIIb son conocidos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, por ejemplo como se describe en los Ejemplos. En algunos casos, un compuesto intermedio del esquema 1 o del esquema 2 puede ser conocido. En tal situación, dicho compuesto intermedio se podría utilizar como un punto de partida alternativo para el proceso de acuerdo con el esquema 1 o el esquema 2.

20 En un aspecto adicional, la invención también proporciona un proceso para la producción de compuestos de la fórmula Ia



en la que A, B y L son como se ha definido bajo la fórmula I, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IIa

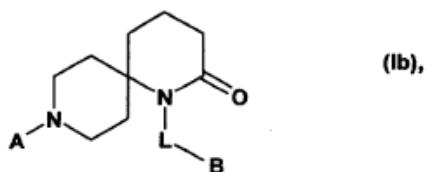


25 en la que A es como se define bajo la fórmula I, con un compuesto de la fórmula IIIa

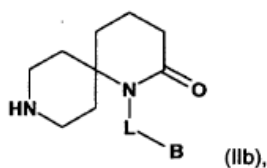


en la que B y L son como se define bajo la fórmula I, y Hal es cloro o bromo, en presencia de una base fuerte y en presencia de un disolvente adecuado.

30 En un aspecto adicional, la invención también proporciona un proceso para la producción de compuestos de la fórmula Ib



en la que A, B y L son como se define bajo la fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIb



en la que B y L son como se definen bajo la fórmula I, con un compuesto de la fórmula Va



en la que A es como se define bajo la fórmula I, y Hal es cloro o bromo, en presencia de una base y en presencia de

5 un disolvente adecuado.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, la composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar en forma sólida incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluidas soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y / o pueden contener diluyentes inertes convencional, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores, etc.

15 Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y / o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y / o polietilenglicol; para comprimidos también

20 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y / o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y / o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

25 Los comprimidos pueden ser ya sea recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas se recubren o no se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y / o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y / o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1 - 75%, o contienen aproximadamente 1 - 50%, del ingrediente activo.

10 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador. Los vehículos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende una pieza de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

15 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para suministro mediante aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico en particular, serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Son por lo tanto adecuados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticos, bien conocidas en la técnica. Ellas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes reforzadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Pueden ser convenientemente suministradas en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de rociador en aerosol desde un contenedor presurizado, bomba, rociador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

25 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

30 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes que contienen baja humedad o son anhidras y condiciones de baja humedad o bajo contenido de agua. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), blísteres y empaques en tiras.

35 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que el compuesto de la invención como ingrediente activo se descompondrá. Dichos agentes, que se denominan en esta memoria como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores salinos, etc.

40 Como se usa en este documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, conservantes, medicamentos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como los materiales y combinaciones de los mismos, como será conocido por aquellos normalmente capacitados en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. Mack Printing Company, 1990, páginas 1289 - 1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

45 Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras del receptor de orexina, por ejemplo, como se indica en los ensayos *in vitro* e *in vivo* conforme a lo dispuesto en las siguientes secciones, por lo que están indicados para el tratamiento.

55 Los compuestos preferidos de fórmula I muestran una inhibición de la acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R en una concentración de 10 μ M del compuesto de

ensayo de al menos 10 %. En una forma de realización de la invención, se excluyen compuestos de fórmula I, que se describen en la Tabla 2 ya que muestran una inhibición de la acumulación de calcio en células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R en una concentración 10 μ M de compuesto de ensayo de menos del 10 %.

- 5 Otros compuestos preferidos de fórmula (I) muestran un valor de K_i para dicha acumulación de calcio en células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R de al menos 1 μ M.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) muestran un valor de K_i para dicha acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R de al menos 500 nM.

- 10 Otros compuestos preferidos de fórmula (I) muestran un valor de K_i para dicha acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R de al menos 100 nM.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) muestran un valor de K_i para dicha acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R de al menos 50 nM.

En una forma de realización, la invención proporciona el compuesto de la invención para uso en un método de inhibición de la actividad del receptor de orexina en un sujeto.

- 15 En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto que se caracteriza por una actividad anormal de los receptores de orexina.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada a partir de:

- 20 i) trastornos del sueño;
- ii) trastornos relacionados con la alimentación;
- iii) trastornos relacionados con sustancias;
- iv) enfermedad de Alzheimer;
- 25 v) trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, tales como depresión; ansiedad; adicciones; trastorno obsesivo compulsivo; neurosis afectiva; neurosis depresiva; neurosis de ansiedad; trastorno distímico; trastorno del estado de ánimo; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastorno sexual; esquizofrenia; depresión maníaca; delirios; demencia; retardo mental severo y discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette; enfermedad de Parkinson; embolia isquémica o hemorrágica; migraña; y trastornos neurodegenerativos incluyendo entidades nosológicas tal como el complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; epilepsia por degeneración palido-ponto-nigral; trastornos convulsivos;
- 30 vi) enfermedades cardiovasculares, diabetes, asma, síndrome / enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia, hipopituitarismo, tumor / adenoma de la hipófisis; enfermedades hipotalámicas; síndrome de Froehlich; enfermedades de la hipófisis, hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorrea funcional o psicógena; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción hipotálamo-suprarrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de deficiencia de la hormona del crecimiento; deficiencia idiopática del crecimiento; enanismo; gigantismo; acromegalia, enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión, hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; hemorragia subaracnoidea; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; intolerancia a la glucosa; vómitos y náuseas; enfermedad inflamatoria del intestino;
- 35 discinesia gástrica; úlceras gástricas; incontinencia urinaria de la vejiga, por ejemplo incontinencia de urgencia; hiperalgesia, dolor, aumento de la sensibilidad o exagerada al dolor tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor vago; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor causado por lesiones deportivas; dolor relacionado con una infección por ejemplo, VIH, dolor posterior a una quimioterapia; dolor posterior al accidente cerebrovascular; dolor postoperatorio; neuralgia;
- 40 condiciones asociadas con dolor visceral tales como síndrome del intestino irritable, migraña y angina de pecho; y
- 45 vii) otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema de orexina.

Los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: trastornos del sueño, trastornos relacionados con la alimentación, trastornos relacionados con sustancias y enfermedad de Alzheimer.

5 “Trastornos de la alimentación” se pueden definir como aquellos que comprenden disfunción metabólica, control desregulado del apetito; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa. Esta ingesta de alimentos patológicamente modificada puede ser el resultado de trastornos de apetito (atracción o aversión por la comida); balance energético alterado (ingesta vs gasto); percepción alterada de la calidad de los alimentos (altos en grasas o en carbohidratos, sabor muy agradable), disponibilidad alterada de los alimentos (dieta sin restricción o privación) o balance hídrico interrumpido.

10 Los “trastornos del sueño” incluyen insomnio, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de inadaptación horaria; síndrome del trabajo por turnos, síndrome de fase de sueño adelantado o con retraso. Los insomnios se definen como porque incluyen trastornos del sueño asociados con el envejecimiento; tratamiento intermitente del insomnio crónico; insomnio transitorio de acuerdo al sitio (nuevo ambiente, ruido) o insomnio de corto plazo debido a la
15 tensión; duelo; dolor o enfermedad.

Los “trastornos relacionados con sustancias” incluyen abuso de sustancias, dependencia de sustancias y trastornos de abstinencia de sustancias, por ejemplo, abstinencia de la nicotina o abstinencia de narcóticos.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable como un medicamento.

20 Como una forma de realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para uso en terapia.

En una forma de realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que se mejora mediante la modulación, preferiblemente el antagonismo, de los receptores de orexina. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, adecuadamente trastornos del sueño, trastornos
25 relacionados con la alimentación, trastornos relacionados con sustancias o enfermedad de Alzheimer.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método de tratamiento de una enfermedad que se mejora mediante la modulación, preferiblemente el antagonismo, de receptores de orexina que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, adecuadamente trastornos del sueño, trastornos relacionados con la alimentación o
30 enfermedad de Alzheimer.

El término “una cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o actividad de una proteína, o el alivio de los síntomas, la mitigación de condiciones, la
35 progresión lenta o retraso de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una forma de realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente, aliviar, inhibir, prevenir y / o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por receptores de orexina, o (ii) asociada con la actividad del receptor de orexina, o (iii) caracterizada por la actividad anormal de los receptores de orexina, o
40 (2) reducir o inhibir la actividad de los receptores de orexina, o (3) reducir o inhibir la expresión de los receptores de orexina. En otra forma de realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de los receptores de orexina; o al menos reducir o inhibir parcialmente la expresión de receptores de orexina.

45 Como se usa en este documento, el término “sujeto” se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto se refiere también a, por ejemplo, los primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una forma de realización preferida, el sujeto es un ser humano.

50 Como se usa en este documento, el término “inhibición” o “que inhibe” se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad biológica o proceso.

5 Como se usa en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización "tratar" o "tratamiento" se refiere al alivio o mejoría de al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

10 La composición farmacéutica o combinación de la invención pueden estar en dosis unitarias de aproximadamente 1 - 1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 - 70 kg, o aproximadamente 1 - 500 mg o aproximadamente 1 - 250 mg o aproximadamente 1 - 150 mg o aproximadamente 0,5 - 100 mg, o aproximadamente 1 - 50 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de la misma que está siendo tratada. Un médico, tratante clínico o veterinario de experiencia ordinaria pueden determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

20 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aislados de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones preferiblemente acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, parenteral, convenientemente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones aproximadamente de 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1 - 500 mg / kg, o entre aproximadamente 1 - 100 mg / kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la invención se puede evaluar mediante métodos *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente invención.

30 El compuesto de la invención puede administrarse ya sea simultáneamente con, o antes o después de, al menos otro agente terapéutico. Por lo tanto, una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticamente activos está cubierta por la presente invención. El compuesto de la invención se puede administrar por separado, por la misma o por diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

35 Abreviaturas:

AcOH	ácido acético
Boc	ter-butoxicarbonilo
d	día(s)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno
40 1,2-DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIC	diclohexilcarbodiimida
DIPEA	N-etil-N-isopropylpropan-2-amina (Diisopropiletilamina)
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
45 DMF	dimetilformamida

	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	ESIMS	espectrometría de masas de ionización por electroaspersión
	EtOAc	acetato de etilo
5	Et ₂ O	éter dietílico
	h	hora(s)
	Hex	hexano
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol trihidratado
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
10	LCMS	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
	LDA	diisopropilamida de litio
	min	minuto(s)
	NMP	N-metil-2-pirrolidona (1-metil-2-pirrolidona)
	RMN	Espectrometría de resonancia magnética nuclear
15	cuantit.	cuantitativo
	Rt	tiempo de retención
	ta	temperatura ambiente
	TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
	TBME	ter-butil metil éter
20	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
	TLC	cromatografía de capa fina
	Ts	Tosilo
	UPLC	cromatografía líquida de ultra alto rendimiento

25 Condiciones de HPLC (para los ejemplos 1 a 38):

Método A (R_{tA} = tiempo de retención A)

Agilent series 1100 y 1200; Columna - Zorbax XDB - C18 5 μ , 150 X 4,6 mm; gradiente: A- TFA al 0,01% en agua / B- acetonitrilo : metanol (1:1); 0 - 1 min 70A - 30B; 1 - 6 min 30A - 100B; 6 - 10 min 0A - 30B; 10 - 12 min 70A - 30B; temperatura de la columna 40 °C.

30 Método B (R_{tB} = tiempo de retención B)

Agilent series 1100 y 1200; Columna - Zorbax XDB - C18 5 μ , 150 X 4,6 mm; gradiente: A- TFA al 0,01% en agua / B- acetonitrilo : metanol (1:1); 0 - 1 min 95A - 05B; 1 - 6 min 95^a - 100B; 6 - 10 min 0A - 05B; 10 - 12 min 95^a - 05B; 1,0 mL / min de flujo; temperatura de la columna de 40 °C.

Método C (R_{tC} = tiempo de retención C)

Agilent series 1100 y 1200; Columna - Zorbax XDB - C18 5 μ , 150 X 4,6 mm; gradiente: A- acetato de amonio 5 mM en agua / B- acetonitrilo; 0 - 1 min 70A - 30B; 1 - 6 min 30A - 100B; 6 - 10 min 0A - 30B; 10 - 12 min 70^a - 30B; 1,0 mL / min de flujo; columna temperatura de 40 °C.

5 Método D (R_{tD} = tiempo de retención D)

Agilent series 1100 y 1200; Columna - Zorbax XDB - C18 5 μ , 150 X 4,6 mm; gradiente: A- acetato de amonio 5 mM en agua / B- acetonitrilo; 0 - 1 min 95A - 05B, 1 - 6 min 95A - 100B; 6 - 10 min 0A - 05B, 10 - 12 min 95A - 05B; 1,0 mL / min de flujo; columna temperatura de 40 °C.

Método E (R_{tE} = tiempo de retención E)

10 Agilent serie 1100; Columna - ChiralPak AD-H 5 μ , 250 X 4,6 mm; isocrática: A- n-Heptano / B- Etanol, 80:20; Flujo 0,8 mL / min; temperatura de la columna de 40 °C.

Condiciones de LCMS (% = porcentaje en volumen) (para los ejemplos 1 a 38):

Método A (R_{tA} = tiempo de retención A)

15 Agilent serie 1100; LC-MSD; columna de mercurio MS Synergi 2 μ , 20 X 4,0 mm; A- 0.1% de ácido fórmico en agua / B- acetonitrilo; 0 - 0,5 min 70A - 30B; 1,5 - 2,4 min 5A - 95B; 2,5 - 3,0 min 70A - 30B; 2,0 mL / min de flujo; temperatura de la columna de 30 °C.

Método B (R_{tB} = tiempo de retención B)

20 Agilent serie 1100; LC-MSD; columna de mercurio MS Synergi 2 μ , 20 X 4,0 mm; A- 0.1% de ácido fórmico en agua / B- acetonitrilo; 0 - 0,5 min 30A - 70B; 1,5 - 2,4 min 100A - 0B; 2,5 - 3,0 min 30A - 70B; flujo 2,0 mL / min; temperatura de la columna de 30 °C.

Método C (R_{tC} = tiempo de retención C)

Agilent serie 1100; LC-MSD, columna de mercurio MS Synergi 2 μ , 20 X 4,0 mm; A- 0,1% de ácido fórmico en agua / B- acetonitrilo; 0 - 0,5 min 30A - 70B; 1,5 - 2,4 min 10A - 90B; 2,5 - 3,0 min 30A - 70B; flujo 2,0 mL / min; temperatura de la columna de 30 °C.

25 Método D (R_{tD} = tiempo de retención D)

Agilent serie 1100; LC-MS; columna Zorbax SB-C18 1,8 μ , 30 X 3,0 mm; A- 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua / B- 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo; 30A - 100B en 3,25 min 100B en 0,75 min 100A - 30B en 0,25 min; flujo 0,7 mL / min flujo; temperatura de la columna de 35 °C.

Método E (R_{tE} = tiempo de retención E)

30 Acquity UPLC / MS Waters, columna Acquity de 1,8 μ , 2,1 x 50 mm; A- 0,05% de ácido fórmico en agua / B- acetonitrilo; 98A - 2B en 1,2 min, 98B en 0,95 min; 98A - 2B en 0,04 min; flujo 0,4 mL / min; temperatura de la columna de 50 °C.

Método F (R_{tF} = tiempo de retención F)

35 HPLC Agilent 1200 equipado con 6110 MSD (UV 215 nm, modo pos con fuente de iones ESI); columna Agilent TC C18, 5 μ m, 2,1 x 50 mm, A: 0,1 % de TFA en agua, B: 0,05 % de TFA en acetonitrilo; 0,0 min 90A - 10B, 3,4 min 0A - 100B, 3,9 min 0A - 100B, 3,91 min 90A - 10B, 4,5 min 90A - 10B; flujo 0,8 mL / min; temperatura de la columna de 50 °C.

Condiciones de LCMS (% = porcentaje en volumen) (para los ejemplos 39 a 176):

Método A (R_{tA} = tiempo de retención A)

ES 2 459 496 T3

Acquity UPLC / MS Waters, columna Waters Acquity HSS T3 de 1,8 μm , 2,1 x 50 mm; A: agua + 0,05% de ácido fórmico + 0,05% de acetato de amonio / B: acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico; 98 % de A hasta 98 % de B en 1,4 min, 98 % de B en 0,75 min hasta 98 % A en 0,05 min; flujo 1,2 mL / min; temperatura de la columna de 50 °C.

Método B (R_{t_B} = tiempo de retención B)

- 5 Tecnología HP-1100 LC / MS de Agilent, columna Zorbax SB-C18 de 1,8 μm , 3 x 30 mm; A: agua + 0,05 % de ácido trifluoroacético / B: acetonitrilo + 0,05% de ácido trifluoroacético; 30 % de A hasta 100 % de B en 3,25 min, 100 % de B en 0,75 min hasta 30 % de A en 0,02 min; flujo 0,7 mL / min; temperatura de la columna de 35 °C.

Método C (R_{t_C} = tiempo de retención C)

- 10 Agilent serie 1100; LC-MS; columna Zorbax SB-C18 de 1,8 μm , 3,0 x 30 mm; A: agua + 0,05% de ácido trifluoroacético / B: acetonitrilo + 0,05% de ácido trifluoroacético en 90 % de A hasta 100 % de B en 3,25 min, 100 % de B en 0,75 min hasta 90 % de A en 0,25 min; flujo 0,7 mL / min; temperatura de la columna de 35 °C.

Método D (R_{t_D} = tiempo de retención D)

- 15 Agilent serie 1100; LC-MS; columna Zorbax SB-C18 de 1,8 μm , 3,0 x 30 mm; A: agua + 0,05% de ácido trifluoroacético / B: acetonitrilo + 0,05% de ácido trifluoroacético en 70 % de A hasta 100 % de B en 3,25 min, 100 % de B en 0,75 min hasta 70 % de A en 0,25 min; flujo 0,7 mL / min; temperatura de la columna de 35 °C.

Método E (R_{t_E} = tiempo de retención E)

Agilent serie 1100; espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Agilent MSD vsI; columna Mercury MS Synergi 2 μ , 20 X 4,0 mm; A: agua + 0,1 % de ácido fórmico / B- ácido fórmico; 0 - 0,5 min 70A - 30B; 1,5 - 2,4 min 5A - 95B; 2,5 - 3,0 min 70A-30B; flujo 2,0 mL / min; temperatura de la columna de 30 °C.

- 20 Método F (R_{t_F} = tiempo de retención F)

Agilent serie 1100; espectrómetro de masas de triple cuadrupolo MDS SCIEX API 2000 de Applied Biosystems; columna Mercury MS Synergi 2 μ , 20 X 4,0 mm; A: agua + 0,1 % de ácido fórmico / B- acetonitrilo; 0 - 0,5 min 70A-30B; 1,5 - 2,4min 5A - 95B; 2,5 - 3,0 min 70A - 30B; flujo 2,0 mL / min; temperatura de la columna de 30 °C.

Método G (R_{t_G} = tiempo de retención G)

- 25 Agilent serie 1100; LC-MS; columna Ascentis Express FusedCore 2,1 x 30 mm 2,7 μm C18; A: agua + 0,05 % de ácido trifluoroacético / B: acetonitrilo + 0,04 % de ácido trifluoroacético en 90 % de A hasta 95 % de B en 1,7 min, 95 % de B en 0,7 min, hasta 90 % de A en 0,05 min; flujo 1,4 mL / min; temperatura de la columna de 50 °C.

Método H (R_{t_H} = tiempo de retención H)

- 30 Agilent serie 1100; LC-MS; columna Ascentis Express FusedCore C18 2,1 x 30 mm 2,7 μm ; gradiente: A: agua + 0,05 % de TFA / B: acetonitrilo + 0,04 % de TFA; 98 % de A hasta 98 % de B en 1,4 min, 98 % de B en 0,75 min, hasta 98 % de A en 0,04 min; flujo 1,2 mL / min; temperatura de la columna de 50 °C.

Método I (R_{t_I} = tiempo de retención I)

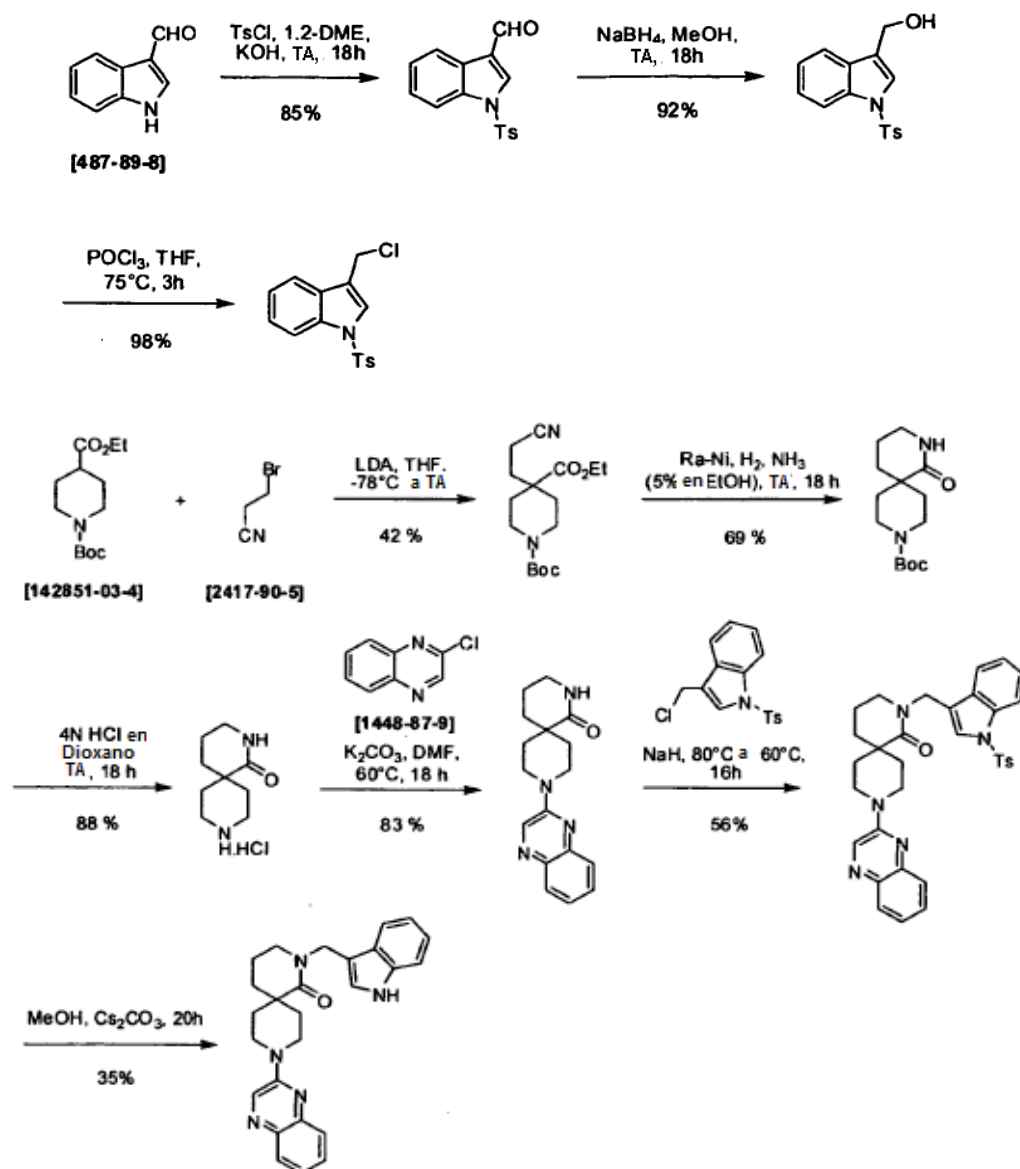
- 35 Agilent serie 1100; LC-MS; columna-Ascentis Express FusedCore C18 2,1 x 30 mm 2,7 μm ; gradiente: A: agua + 0,05 % de TFA / B: acetonitrilo + 0,04 % de TFA; 90 % de A hasta 95 % de B en 1,7 min, 95 % B en 0,7 min, hasta 90 % de A en 0,05 min; flujo 1,4 mL / min; temperatura de la columna de 50 °C.

Instrumentos de RMN ^1H : Varian Mercury (300 MHz), Bruker BioSpin (600 MHz), Bruker (400 MHz), Varian (400 MHz)

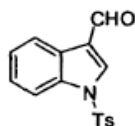
Ejemplos:

Método A :

- 40 **Ejemplo 1:** 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



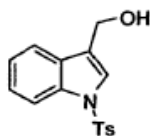
a) 1-tosil-1H-indol-3-carbaldehído



- 5 A una solución de indol-3-carbaldehído (4,0 g, 27,586 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (40 mL) se le añadió KOH (4,63 g, 82,758 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Se añadió cloruro de p-tolueno sulfonilo (5,785 g, 30,345 mmoles) a la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h.

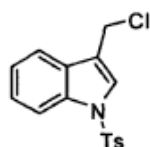
- 10 Se removió el disolvente a presión reducida a 45 °C. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción sin purificar y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir un sólido de color blanco (7,0 g, 85 %). [RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,12 (s, 1H), 8,31 - 8,19 (m, 2H), 8,03 - 7,80 (m, 3H), 7,25 - 7,48 (m, 4H), 2,19 (s, 3H)].

b) (1-tosil-1H-indol-3-il) metanol



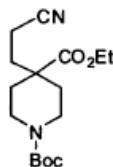
5 A una solución de 1-tosil-1H-indol-3-carbaldehído (7 g, 23,385 mmoles) en MeOH (70 mL), se le añadió NaBH₄ (1,77 g, 46.769 mmoles) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 10 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción a ta y se continuó la agitación durante 18 h. Se removió el disolvente a presión reducida a 45 °C y se detuvo la mezcla de reacción sin purificar con solución de cloruro de amonio acuoso saturado. Se añadió acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica a presión reducida para producir un sólido (6,5 g, 92 %). [RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,19 (m, 4H)].

c) 3-(clorometil)-1-tosil-1H-indol



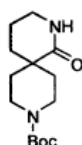
10 A una solución de (1-tosil-1H-indol-3-il) metanol (1,0 g, 3,318 mmoles) en THF seco (10 mL), se le añadió POCl₃ (0,661 g, 4,314 mmoles) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 10 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 3 h. Se removió el disolvente a presión reducida a 45 °C y se detuvo la mezcla de reacción sin purificar con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido (1,04 g, 98 %).

d) 1-ter-butil-4-etil-4-(2-cianoetil) piperidina-1,4-dicarboxilato



20 A una solución de etil N-Boc-piperidina-4-carboxilato (10,0 g, 38,86 mmoles) en THF (200 mL) se le añadió LDA (solución 2 M en hexano, 38,86 mL, 77,72 mmoles) a -78 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió luego 3-bromo propionitrilo (6,25 g, 46,63 mmoles) y después se añadió a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a -60 °C durante 4 h y se detuvo con solución saturada de NH₄Cl. Se añadió acetato de etilo y se extrajo la capa orgánica con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna utilizando 10 % de acetato de etilo en hexano para producir el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (5,0 g, 40 %). [RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 4,15 (q, 2H), 3,78 - 3,54 (m, 2H), 2,93 - 2,72 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,02 - 1,78 (m, 4H), 1,45 - 1,29 (m, 11H), 1,22 (t, 3H); HPLC Rt_A = 4,703 min (93 %); LCMS Rt_A = 1,881, [M + H-Boc]⁺ = 211,1].

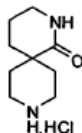
e) ter-butil 1-oxo-2, 9-diazaespiro [5,5] undecano-9-carboxilato



30 Una mezcla heterogénea de Ni Raney (5,0 g) en amoníaco etanólico (~ 20 % v/v) y 1-ter-butil-4-etil 4-(2-cianoetil) piperidina-1,4-dicarboxilato (8,5 g, 27,42 mmoles) se hidrogenó a 100 psi durante 48 horas a ta en un autoclave. Después de la terminación de la reacción, se separó por filtración el catalizador y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado combinado bajo presión reducida y se trituroó con n-pentano para producir un sólido que se purificó por cromatografía en columna (eluyente = 6 % de metanol en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,0 g, 41 %). [RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,38 (s, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 2H),

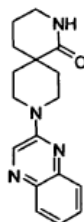
3,18 - 2,95 (m, 4H), 1,89 - 1,58 (m, 4H), 1,45 - 1,22 (m, 13H); HPLC $R_{tA} = 3,835$ min (96 %); LCMS $R_{tA} = 1,630$, $[M + H-Boc]^+ = 169,1$.

f) clorhidrato de 2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



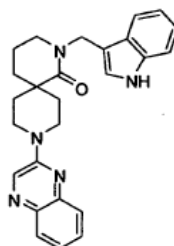
5 A la solución agitada de ter-butil 1-oxo-2, 9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato (3,0 g, 11,19 mmoles) en DCM (60 mL) se le añadió HCl 4 N en dioxano (20 mL) y se agitó la mezcla a ta durante 18 h. Se removió el disolvente bajo presión reducida y se trituró con éter dietílico (2 x 5 mL) para producir el compuesto del título como un sólido (2,2 g, 96 %). Nota: El producto es sensible a la humedad. [RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,25 - 8,68 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,20 - 6,25 (m, 2H), 3,61 - 2,90 (m, 5H), 2,12 - 1,95 (m, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 5H); LCMS $R_{tA} = 0,326$, $[M + H]^+ = 169,0$].

g) 9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



15 A la solución agitada de 2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (2,2 g, 10,78 mmoles) en DMF (15 mL) se le añadió K_2CO_3 (4,45 g, 32,24 mmoles) y 2-cloro quinoxalina (1,94 g, 11,82 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. A la mezcla sin purificar se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidrido, se filtró y se concentró para obtener un sólido de color amarillo que se trituró con n-pentano para producir un sólido amarillo (2,5 g, 78 %). [RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 3,52 - 3,33 (m, 2H), 3,20 - 3,5 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,95 - 1,64 (m, 4H), 1,59 - 1,48 (m, 2H); HPLC $R_{tA} = 3,665$ min (97 %); LCMS $R_{tA} = 0,377$, $[M + H]^+ = 297,1$].

h) 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



25 Se añadió NaH (1,42 g, 5,938 mmoles) a una solución agitada de 9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (0,8 g, 2,699 mmoles) en THF (20 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción a ta. Luego, se añadió 3-(clorometil)-1-tosil-1H-indol (1,035 g, 3,239 mmoles) y se calentó la mezcla a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla a ta y se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica a presión reducida. Se intentó la purificación del producto por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ~ 1 % de metanol en cloroformo) para producir un sólido (0,43 g). [HPLC $R_{tA} = 6,77$ min (56 %); LCMS $R_{tA} = 0,377$, $[M + H]^+ = 580,3$]. Este producto fue tomado directamente para la siguiente etapa para destosilación para proporcionar el compuesto del título como sigue:

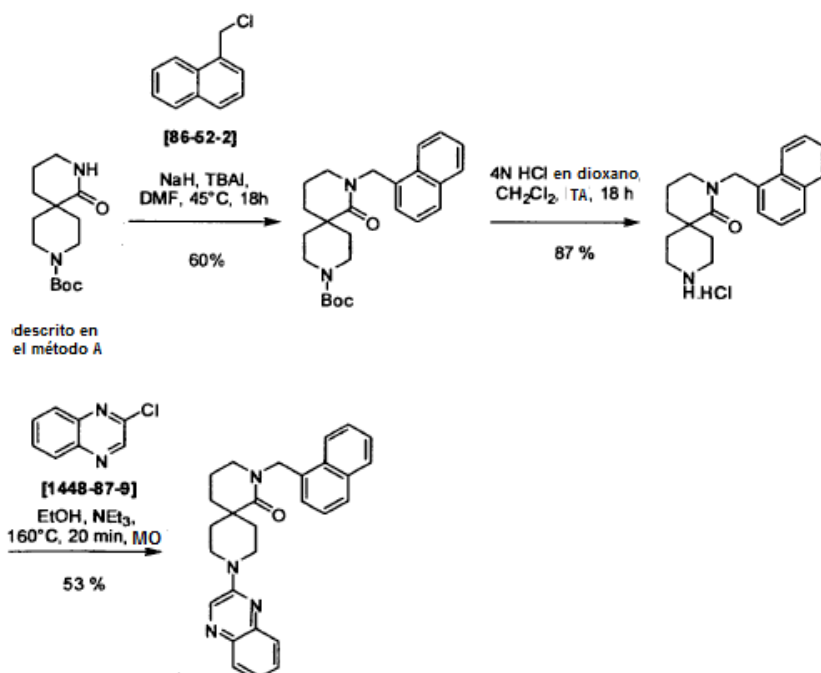
35 A la solución agitada de 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (0,43 g, 0,742 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,446 g, 4,45 mmoles) y se agitó la mezcla a reflujo durante 20 h. Se removió el disolvente a presión reducida a 45 °C y la mezcla de reacción sin purificar se recogió en acetato etilo.

Se lavó la capa de acetato de etilo con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener un sólido de color amarillo pálido. La purificación del producto sin purificar por HPLC preparativa en condiciones neutras produjo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,112 g, 35 %); P. F.: 109 - 111 °C; [RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,6 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1 H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,11 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,35 - 4,22 (m, 2H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 4H), 1,71 - 1,58 (m, 2H); HPLC Rt_A = 5,170 min (98 %); LCMS Rt_C = 0,41, [M + H]⁺ = 426,2].

5

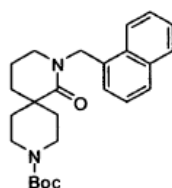
Método B :

Ejemplo 2 : 2-(naftalen-1-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



10

a) ter-butil 2-(naftalen-1-ilmetil)-1-oxo-2, 9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato

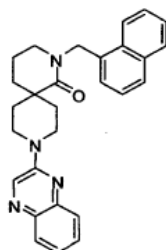


Se añadió lentamente una solución de ter-butil 1-oxo-2,9-diaza-espiro [5.5] undecano-9-carboxilato (400 mg, 1,5 mmoles) en DMF (2 mL) a una suspensión de hidruro de sodio al 95 % (54 mg, 2,24 mmoles) en THF (6 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min a ta. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 1-(clorometil)naftaleno (0,33 mL, 2,24 mmoles) en THF (2 mL) seguido por la adición de yoduro de tetrabutilamonio (55 mg, 0,15 mmoles). La mezcla se agitó a 45 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O (50 mL) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 mL). Se secó la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 2:1) para producir 377 mg (61 %) del compuesto del título. [RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 8,01 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,30 (m, 1 H), 4,95 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 4H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)].

15

20

b) 2-(naftalen-1-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazasairo [5.5] undecan-1-ona

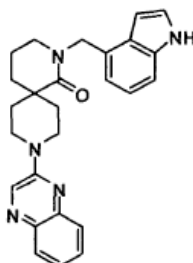


5 Se añadió HCl (4 M en dioxano, 5 mL) a una solución de ter-butil 2-(naftalen-1-ilmetil)-1-oxo-2, 9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato (377 mg, 0,9 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 mL) y se agitó la mezcla a ta durante 18 h. Se evaporaron los volátiles para producir 270 mg (87 %) de 2-(naftalen-1-ilmetil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona sin purificar, que se usó sin purificación adicional.

10 Se disolvieron clorhidrato de 2-naftalen-1-il-metil-2,9-diaza-espiro [5,5] undecan-1-ona (100 mg, 0,29 mmoles), 2-cloro-quinoxalina (81 mg, 0,49 mmoles) y trietilamina (0,12 mL, 0,87 mmoles) en EtOH (1 mL) en un tubo de microondas. El tubo se selló y se calentó la suspensión a 160 °C durante 20 min en condiciones de microondas. Se removió el disolvente a presión reducida y el producto resultante sin purificar se purificó por cromatografía preparativa de fase reversa (columna Sun Fire C18, gradiente lineal de 16 min: elución 20 - 60 % (CH₃CN en H₂O (0,1 % de TFA)); velocidad de flujo de 50 mL / min) para producir 87 mg (53 %) del compuesto del título. [RMN ¹H (DMSO, 600 MHz) δ 8,86 (s, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1 H), 7,86 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,02 Hz), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 7,06 Hz), 4,98 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 2H), LCMS R_{tD} = 3,10 min, [M + H]⁺ = 437,2].

Ejemplo 3 : 2-((1H-indol-4-il) metil)-quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona

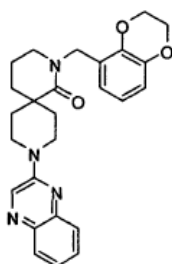
El ejemplo 3 se sintetizó de acuerdo con el método A usando 4-(bromometil)-1-tosil-1H-indol [78118-62-4] en la etapa de alquilación de la amida.



20 A una solución de 9-quinoxalin-2-il-2, 9-diaza-espiro [5.5] undecan-1-ona (100 mg, 0,34 mmoles) en THF (5 mL) de sodio se le añadió hidruro de sodio al 95% (18 mg, 0,74 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 min a ta. A continuación, se añadió 4-bromometil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (147 mg, se añadió 0,4 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) y se extrajo la mezcla de reacción con cloruro de metileno. La orgánica capa se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto resultante sin purificar se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano 4:6) para producir 80 mg (55 %) del compuesto del título. [RMN ¹H (DMSO, 600 MHz) δ 11,14 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 7,06 Hz), 6,43 (br s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (2H, m), 3,13 (t, 2H), 2,21 - 2,4 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), LCMS R_{tE} = 2,70 min, [M + H]⁺ = 426,4].

30 **Ejemplo 4:** 2-((2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-5-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona

El ejemplo 4 se sintetizó de acuerdo con el método A usando 5-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxina [214894-89-0] en la etapa de alquilación de la amida.

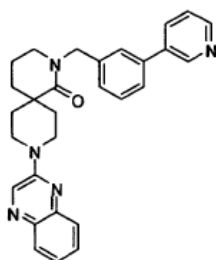


5 A una solución de 9-quinoxalin-2-il-2,9-diaza-espiro [5.5] undecan-1-ona (50 mg, 0,169 mmoles) en THF (2 mL) se le añadió hidruro de sodio al 95 % (6,07 mg, 0,253 mmoles) y se agitó la mezcla durante 20 min. Luego se añadió 5-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (77 mg, 0,337 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 18 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) y se extrajo la mezcla de reacción con cloruro de metileno. La orgánica capa se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto resultante sin purificar se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano 70:30) para producir 60 mg (79 %) del compuesto del título. [RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54 - 1,66 (2 H, m) 1,76 - 1,84 (2H, m) 1,87 - 1,93 (2H, m) 2,02 - 2,12 (2 H, m) 3,23 (2 H, t) 3,39 - 3,47 (2 H, m) 4,20 - 4,23 (2 H, m) 4,24 - 4,27 (3 H, m) 4,27 - 4,30 (1H, m) 4,41 (2 H, s) 6,54 (1 H, m) 6,72 - 6,75 (1H, m) 6,75 - 6,79 (1 H, m) 7,32 - 7,41 (1H, m) 7,49 - 7,63 (2 H, m) 7,80 (1 H, d, J = 8,07 Hz), 8,82 (1 H, s), LCMS Rt_D = 3,27 min, [M + H]⁺ = 445,2].

10

Ejemplo 5: 2-(3-(piridin-3-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona

El ejemplo 5 se sintetizó de acuerdo con el método A usando 3-(3-(clorometil)fenil)piridina [1092656-83-1] en la etapa de alquilación de la amida.

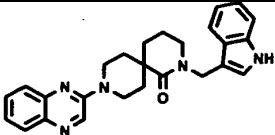
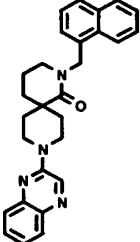
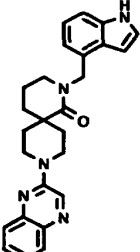
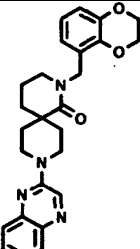
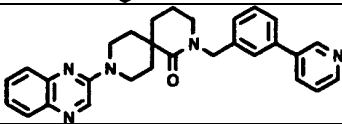
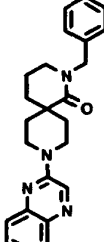
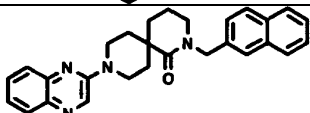


15 A una solución agitada de 9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (0,035 g, 0,12 mmoles) en THF seco (4,0 mL), se le añadió NaH (0,014 g, 0,36 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió luego 3-(3-clorometil-fenil)-piridina (0,05 g, 0,24 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 6 h. La mezcla se detuvo con 1 mL de solución acuosa saturada de NH₄Cl, se diluyó con 50 mL de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto sin purificar. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido pegajoso de color amarillo pálido (0,025 g, 46 %). [RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,66 - 8,58 (m, 2H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,35 - 7,61 (m, 6H), 4,68 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 4H), 1,75 - 1,63 (dt, 2H); HPLC Rt_A = 4,635 min (96 %); LCMS Rt_C = 0,395, [M+H]⁺ = 464,0].

20

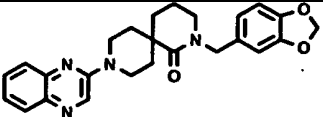
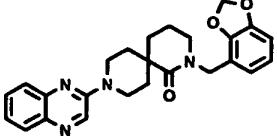
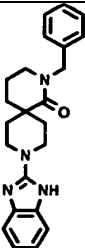
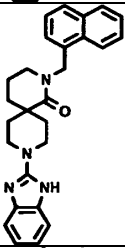
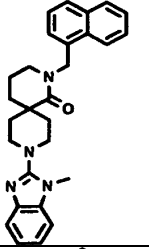
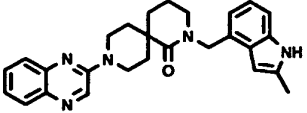
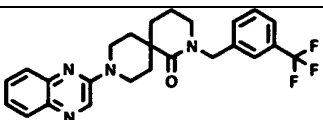
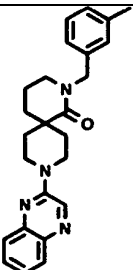
25

Tabla 1a: Compuestos de Fórmula (I)

Los ejemplos 6 - 26 y 30 - 37 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis A o B. Los ejemplos 27 - 29 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis B				
No.	Estructura	Nombre	LCMR Rt [min] (método)	[M+H] ⁺
1		2-((1H-indol-3-yl)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5]undecan-1-ona	0,41 (C)	426,2
2		2-(naftalen-1-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	3,10 (C)	437,3
3		2-((1H-indol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5]undecan-1-ona	2,70 (C)	426,4
4		2-((2, 3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5]undecan-1-ona	3,27 (D)	445,2
5		2-(3-(piridin-3-il)encil)-9-quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5]undecan-1-ona	0,39 (C)	464,0
6		2-bencil-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5]undecan-1-ona	3,29 (D)	387,2
7		2-(naftalen-2-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	3,08 (D)	437,3

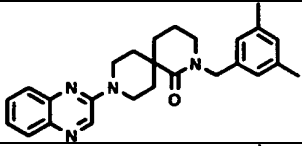
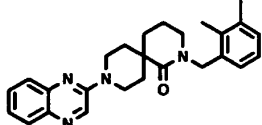
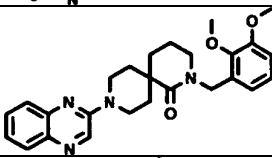
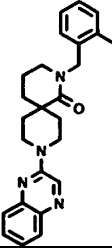
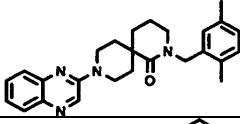
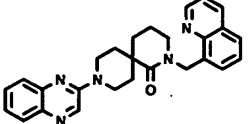
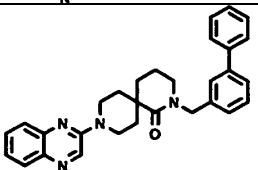
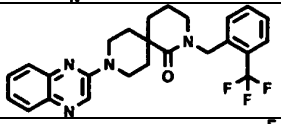
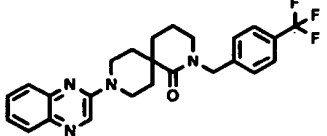
(continuación)

Los ejemplos 6 - 26 y 30 - 37 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis A o B. Los ejemplos 27 - 29 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis B

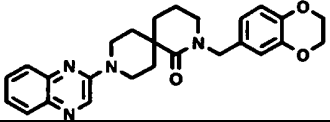
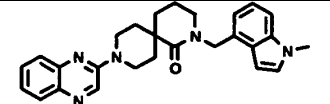
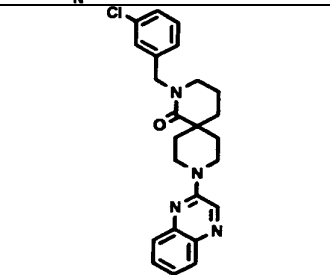
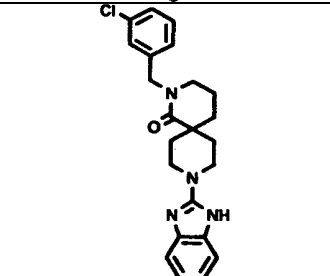
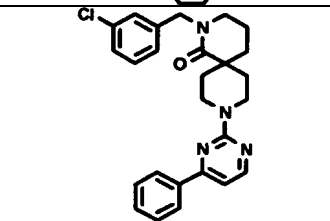
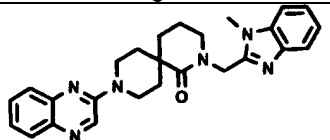
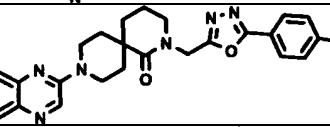
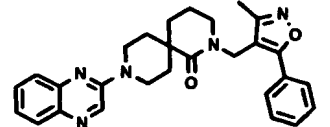
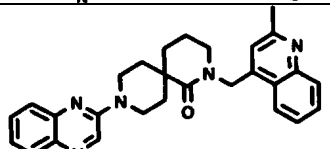
No.	Estructura	Nombre	LCMR Rt [min] (método)	[M+H] ⁺
8		2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	2,38 (D)	431,2
9		2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	2,87 (E)	431,4
10		9-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-bencil-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	2,90 (D)	375,2
11		9-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(naftalen-1-ilmetil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	2,35 (D)	426,2
12		9-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(naftalen-1-ilmetil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	3,28 (D)	439,2
13		2-((2-metil-1H-indol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	2,85 (E)	440,4
14		9-(quinoxalin-2-il)-2-(3-trifluorometil) bencil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	3,02 (D)	455,2
15		2-(3-metilbencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	3,43 (D)	401,2

(continuación)

Los ejemplos 6 - 26 y 30 - 37 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis A o B. Los ejemplos 27 - 29 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis B

No.	Estructura	Nombre	LCMR Rt [min] (método)	[M+H] ⁺
16		2-(3,5-dimetilbencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	2,19 (E)	415,4
17		2-(2,3-dimetilbencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	3,29 (E)	415,4
18		2-(2,3-dimetoxibencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	2,89 (E)	447,3
19		2-(2-metilbencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	3,41 (D)	401,2
20		2-(2,5-dimetilbencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	3,31 (E)	415,4
21		2-(quinolin-8-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	2,73 (E)	438,3
22		2-(bifenil-3-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	3,49 (E)	463,4
23		9-(quinoxalin-2-il)-2-(2-trifluorometil)bencil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	3,02 (D)	455,2
24		9-(quinoxalin-2-il)-2-(4-trifluorometil)bencil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	3,02 (D)	455,2

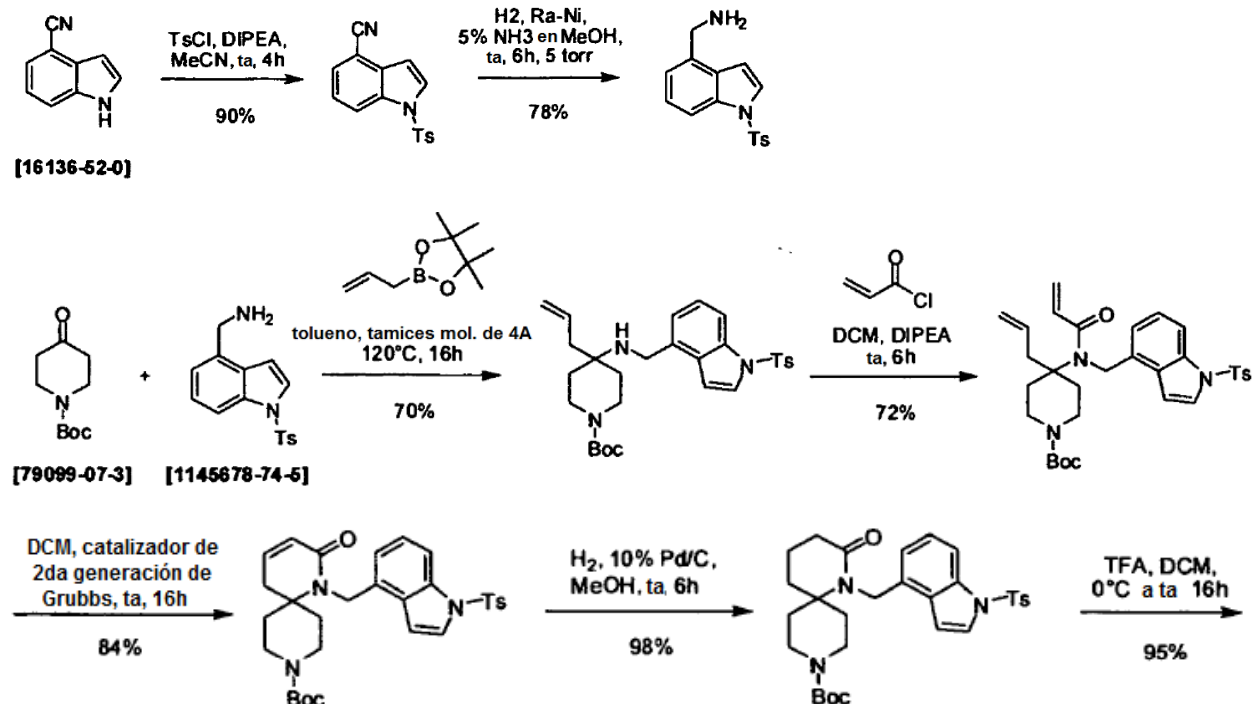
(continuación)

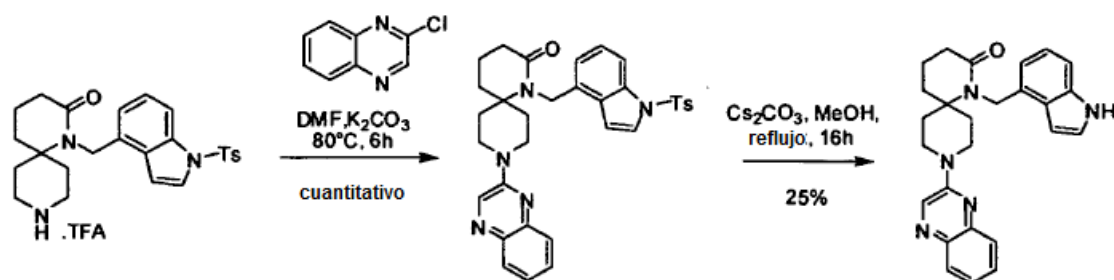
Los ejemplos 6 - 26 y 30 - 37 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis A o B. Los ejemplos 27 - 29 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis B				
No.	Estructura	Nombre	LCMR Rt [min] (método)	[M+H] ⁺
25		2-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro [5.5]undecan-1-ona	2,39 (D)	445,2
26		2-((1-metil-1H-indol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	3,06 (E)	440,4
27		2-(3-clorobencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	2,94 (F)	421,1
28		9-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-clorobencil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	2,43 (F)	409,1
29		2-(3-clorobencil)-9-(4-fenilpirimidin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	3,14 (F)	447,2
30		2-((1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	0,31 (C)	441,1
31		2-((5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	0,39 (C)	485,3
32		2-((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	0,46 (C)	468,4
33		2-((2-metilquinolin-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona	0,28 (A)	452,1

(continuación)

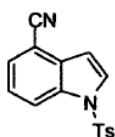
Los ejemplos 6 - 26 y 30 - 37 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis A o B. Los ejemplos 27 - 29 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis B				
No.	Estructura	Nombre	LCMR Rt [min] (método)	[M+H] ⁺
34		2-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	1,67 (A)	468,2
35		2-(3-(1H-pirrol-1-il)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	1,78 (A)	452,1
36		2-(benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	0,47 (C)	428,2
37		2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	1,31 (A)	406,1

5 Método C:

Ejemplo 38: 1-((1H-indol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona

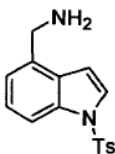


a) 1-tosil-1H-indol-4-carbonitrilo



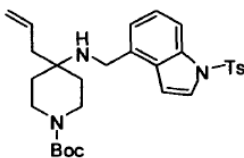
5 A una solución agitada de 4-ciano indol (0,5 g, 3,5 mmoles), diisopropiletilamina (1,8 mL, 10,5 mmoles) en acetonitrilo (5,0 mL), se le añadió cloruro de p-tolueno sulfonilo (0,8 g, 4,22 mmoles) y se agitó la mezcla a ta durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el compuesto del título en forma de sólido de color marrón (0,95 g, 90%). [RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,22 (d, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 2,39 (s, 3H)].

10 b) (1-tosil-1H-indol-4-il) metanamina



15 Una mezcla de 1-tosil-1H-indol-4-carbonitrilo (0,5 g, 1,69 mmoles), 5 % de NH₃ en metanol (5,0 mL) y níquel Raney (0,2 g) en metanol (15,0 mL) se hidrogenó a 5 Torr durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se separó por filtración el níquel Raney a través de un lecho de Celite al vacío y se lavó con metanol (5 x 2 mL). Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se lavó con 10 % de éter dietílico en pentano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,45 g, 78 %). [RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72 - 7,59 (m, 3H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,33 - 6,72 (m, 5 H), 4,12 - 4,1 (m, 2H), 2,27 (s, 3H)].

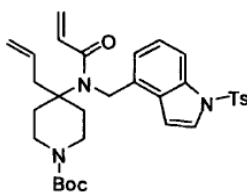
c) ter-butil 4-alil-4-((1-tosil-1H-indol-4-il) metilamino) piperidina-1-carboxilato



20

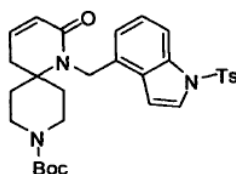
25 A una mezcla agitada de 1-Boc-piperidin-4-ona (0,25 g, 1,256 mmoles), tamices moleculares de 4 A (0,25 g), éster de pinacol del ácido alil borónico (0,255 g, 1,507 mmoles) en tolueno (10,0 mL), se le añadió 1-tosil-1H-indol-4-il) metanamina (0,45 g, 1,507 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: 10 % acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,2 g, 70 %). LCMS Rt_A = 0,341, [M + H]⁺ = 524,0

d) ter-butil 4-alil-4-(N-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil) acrilamido) piperidina-1-carboxilato



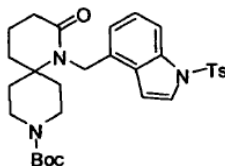
- 5 Se añadió cloruro de acrililo (0,360 g, 0,401 mmoles) a 0 °C a una solución agitada de ter-butil 4-alil-4-((1-tosil-1H-indol-4-il) metilamino) piperidina-1-carboxilato (0,2 g, 0,382 mmoles), diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,91 mmoles) en DCM (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a ta y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto sin purificar se purificó por cromatografía el columna (eluyente: 5 % acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,16 g, 72 %). LCMS $R_{tA} = 0,774$, $[M + H - Boc]^+ = 477,9$

e) ter-butil 2-oxo-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undec-3-eno-9-carboxilato



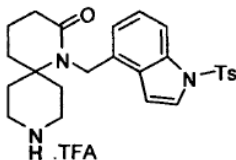
- 10 A una solución de ter-butil 4-alil-4-(N-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil) acrilamido) piperidina-1-carboxilato (0,075 g, 0,13 mmoles) en DCM (5,0 mL) se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (0,006 g, 0,006 mmoles) en atmósfera de argón y se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La solución de color marrón oscuro se concentró bajo presión reducida y el producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 25 % acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido (0,060 g, 84 %). LCMS $R_{tA} = 0,523$, $[M + H]^+ = 549,8$

f) ter-butil 2-oxo-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato



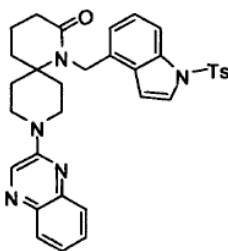
- 20 A una solución de ter-butil ((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1-2-oxo-1,9-diazaespiro [5.5] undec-3-eno-9-carboxilato (0,12 g, 0,218 mmoles) en metanol (6,0 mL) se le añadió 10 % de Pd / C y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 1 atm.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con metanol. Se concentró el filtrado y el producto se aisló como un sólido de color blanco (0,120 g, 99 %). LCMS $R_{tA} = 0,511$, $[M + H]^+ = 551,9$

g) 1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona (sal de TFA)



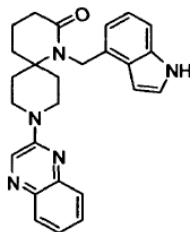
- 25 A una solución agitada de ter-butil 2-oxo-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro[5.5] undecano-9-carboxilato (0,12 g, 0,21 mmoles) en DCM (5,0 mL), se le añadió TFA (0,5 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0,11 g, 95 %) que se usó en la siguiente etapa.

h) 9-(quinoxalin-2-il)-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona



- 5 A una solución agitada de 1-((1-tosil-1H-indol-4-yl)metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona (sal de TFA) (0,11 g, 0,201 mmoles) en 5,0 mL de DMF, se le añadieron 2-cloroquinoxalina (0,04 g, 0,241 mmoles) y K_2CO_3 (0,084 g, 0,603 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se detuvo con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,120 g). LCMS $R_{tA} = 0,512$, $[M + H]^+ = 579,9$

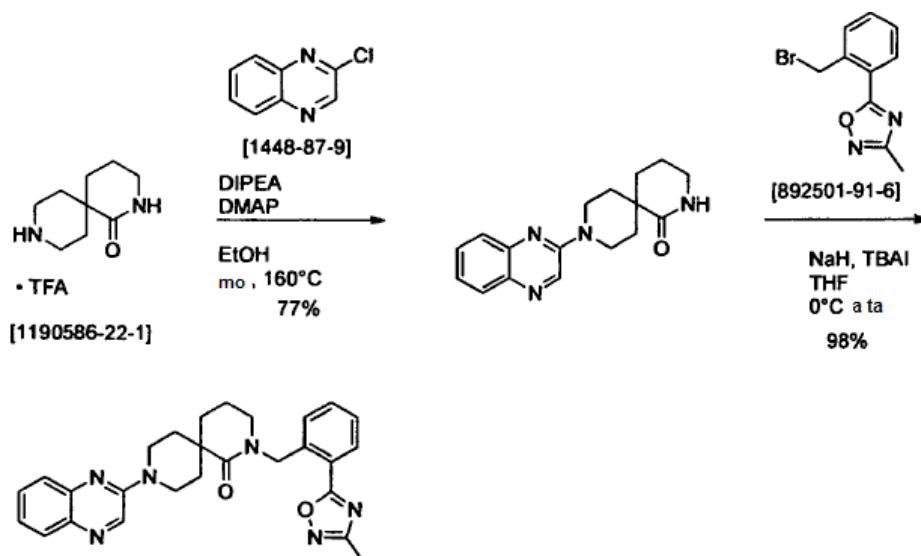
i) 1-((1H-indol-4-yl)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona



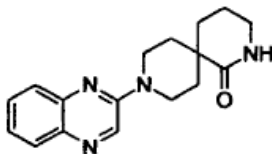
- 10 Se añadió Cs_2CO_3 (0,201 g, 0,621 mmoles) a una solución agitada de 9-(quinoxalin-2-il)-1-((1-tosil-1H-indol-4-yl)metil)-1,9-diazaespiro [5,5] undecan-2-ona (0,12 g, 0,207 mmoles) en metanol (8,0 mL) y se continuó la agitación durante 16 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se detuvo con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 125 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto sin purificar se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutras para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,022 g, 25 %). $[RMN^1H (CDCl_3, 300 MHz): \delta 8,5 (s, 1 H), 8,21 (br s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,91 - 7,55 (m, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,19 - 7,8 (m, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 6,49 - 6,42 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,49 - 4,36 (m, 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,69 (t, 2 H), 2,25 - 2,10 (m, 4 H), 2,03 - 1,90 (m, 2 H), 1,78 (d, 2 H)]$; HPLC $R_{tA} = 4,393$ min (98 %); LCMS $R_{tE} = 1,753$, $[M + H]^+ = 426,1$.

Método D:

- 20 **Ejemplo 39:** 2-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



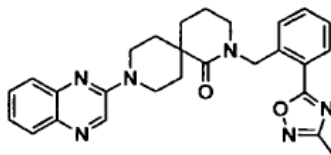
a) 9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



5 Se colocó la mezcla de 2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona, sal de TFA ([1190586-22-1], 1,0 g, 3,5 mmoles), 2-cloroquinoxalina ([1448-87-9], 0,77 g, 4,6 mmoles), DIPEA (3,7 mL, 21 mmoles) y DMAP (22 mg, 0,18 mmoles) en etanol (10 mL) en un tubo de microondas. Se selló el tubo y la suspensión se calentó a 160 °C durante 2 h bajo condiciones de un microondas. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con etanol. Se concentró el filtrado y se precipitó el filtrado y se lavó con etanol. El material sólido combinado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 0,81 g (77 %)

10 del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido que no se purificó adicionalmente. [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 4,22 (dt, J = 13,5, 4,4 Hz, 2 H), 3,37 - 3,49 (m, 2H), 3,6 - 3,15 (m, 2 H), 1,91 - 2,05 (m, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,44 - 1,55 (m, 2 H); LCMS Rt_B = 2,80 min, [M + H]⁺ = 297,2].

b) 2-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



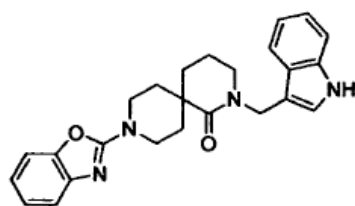
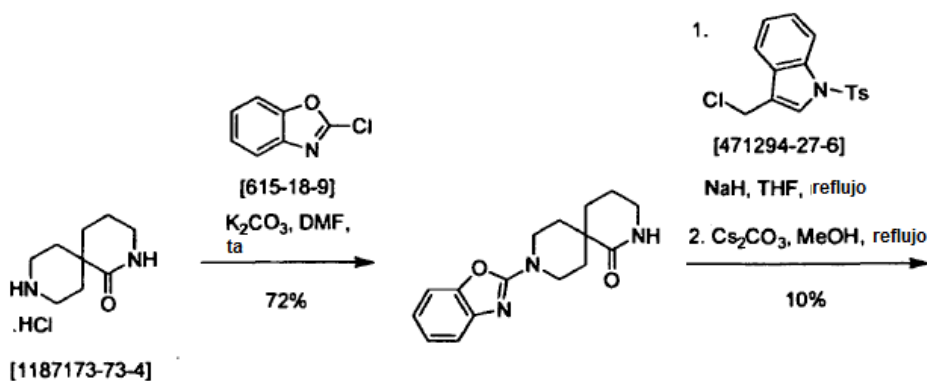
15 A una suspensión de 9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (41 mg, 0,14 mmoles) y TBAI (2,6 mg, 6,9 mmoles) en THF (0,6 mL) se le añadió hidruro de sodio (7,0 mg, 95 %, 2,8 mmoles) a 0 °C. La suspensión de color amarillo se agitó durante 20 min a 0 °C en atmósfera de argón. Se añadió una solución de 5-(2-(bromometil) fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol en THF seco (0,4 mL) y se continuó la agitación durante 2 h a ta. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se

20 lavaron con agua y salmuera, se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir 64 mg (98 %) de un aceite de color marrón pálido. [RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 2 H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,91 (s, 2H), 4,23 - 4,34 (m, 2 H), 3,46 (t, J = 11,1 Hz, 2 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,4 - 2,12 (m, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 1,83 - 1,92 (m, 2 H), 1,66 (d, J = 13,5 Hz, 2 H); LCMS Rt_D =

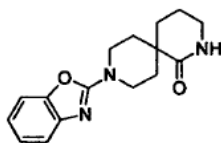
25 2,63 min, [M + H]⁺ = 469,2].

Método E:

Ejemplo 40: 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(benzo[d]oxazol-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



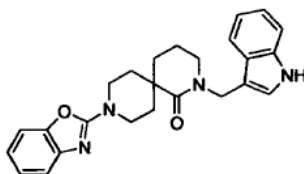
a) 9-(benzo [d] oxazol-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



5 A la solución agitada de clorhidrato de 2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona [1187173-73-4] (100 mg, 0,49 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadió K_2CO_3 (203 mg, 1,47 mmoles) y 2-cloro benzoxazol [615-18-9] (82,8 mg, 0,54 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. A la mezcla sin purificar se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un sólido de color amarillo que se lavó con éter dietílico y n-pentano para producir el compuesto del título como un sólido (100 mg, 72 %). [LCMS $R_{\text{t}} = 0,36 \text{ min}$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 286,1$].

10

b) 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(benzo [d] oxazol-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



15 Se añadió NaH (28 mg, 1,16 mmoles) se añadió a una solución agitada de 9-(benzo[d]oxazol-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona (150 mg, 0,53 mmoles) en THF (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción a ta. Luego, se añadió 3-(clorometil)-1-tosil-1H-indol [471294-27-6] (201 mg, 0,63 mmoles) y se calentó la mezcla a 60 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica a presión reducida para producir un sólido de color marrón pálido. Se tomó directamente este producto para la siguiente etapa de destosilación para producir el compuesto del título de la siguiente forma:

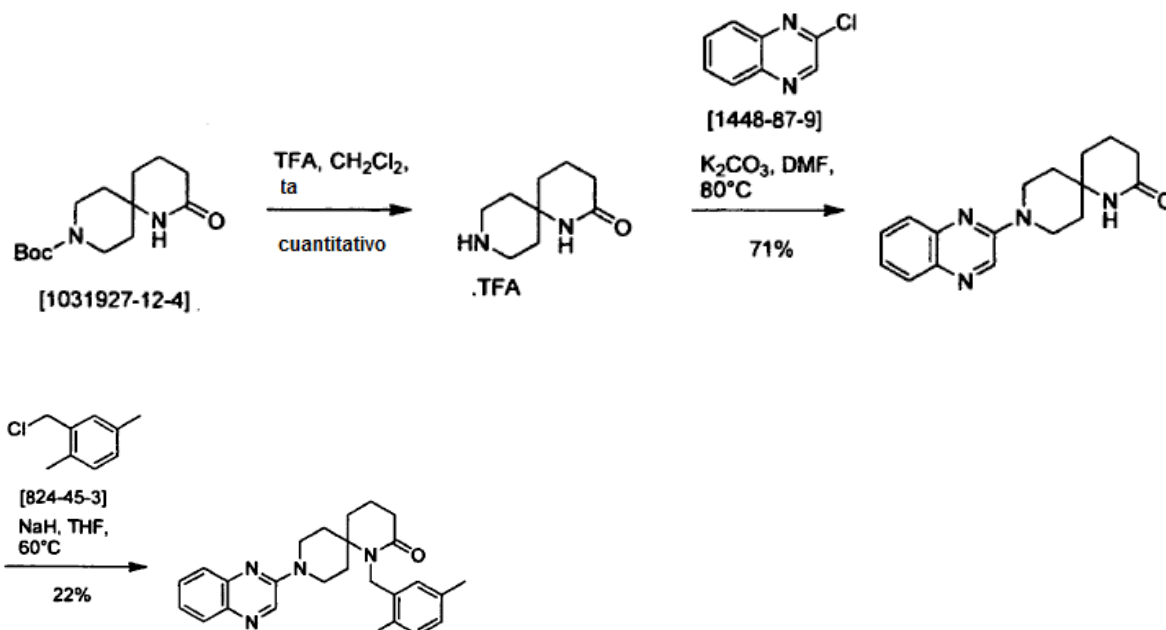
20

A la solución agitada del sólido obtenido en metano / THF (v/v 2:1, 3 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (855 mg, 2,63 mmoles) y se agitó la mezcla a reflujo durante 20 h. Se removió el disolvente a presión reducida a 45 °C y se recogió la mezcla de reacción sin purificar en acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida para obtener un

5 sólido de color amarillo pálido. El producto sin purificar se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutras para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (22 mg, 10 %). [RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,14 (br s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 5H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 - 4,8 (m, 2H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,38 - 2,25 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 4H), 1,71 - 1,52 (m, 2H); LCMS Rt_F = 0,41 min, [M + H]⁺ = 415,0].

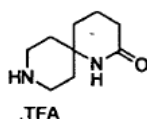
Método F:

Ejemplo 41: 1-(2,5-dimetil-bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona



10

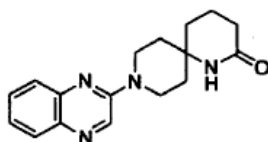
a) 1,9-diazaespiro [5,5] undecan-2-ona (sal de TFA)



15

A una solución de ter-butil 2-oxo-1, 9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato [1031927-12-4] (920 mg, 3,26 mmoles) en diclorometano (10 mL) se le añadió TFA (2,53 mL, 32,6 mmoles). La solución se agitó durante 40 min a ta. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida y se secó bajo alto vacío (1,90 g, 100 %). [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,59 - 8,35 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 3,27 - 3,14 (m, 2 H), 3,12 - 2,98 (m, 2 H), 2,17 - 2,4 (m, 2 H), 1,80 - 1,57 (m, 8 H); LCMS Rt_A = 0,20 min, [M + H]⁺ = 169,2].

b) 9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona

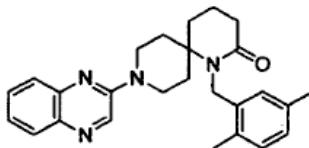


20

A una solución agitada de 1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona (sal de TFA) (800 mg, 4,76 mmoles) en 10 mL de DMF, se le añadieron 2-cloroquinoxalina (937 mg, 5,71 mmoles) y K₂CO₃ (3,3 g, 23,8 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se detuvo con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla sin purificar se purificó por cromatografía instantánea en columna (eluyente: 3 % de metanol en cloroformo) para producir el compuesto del título (1,0 g, 71 %). [LCMS Rt_F = 0,37 min, [M + H]⁺ = 297,2].

25

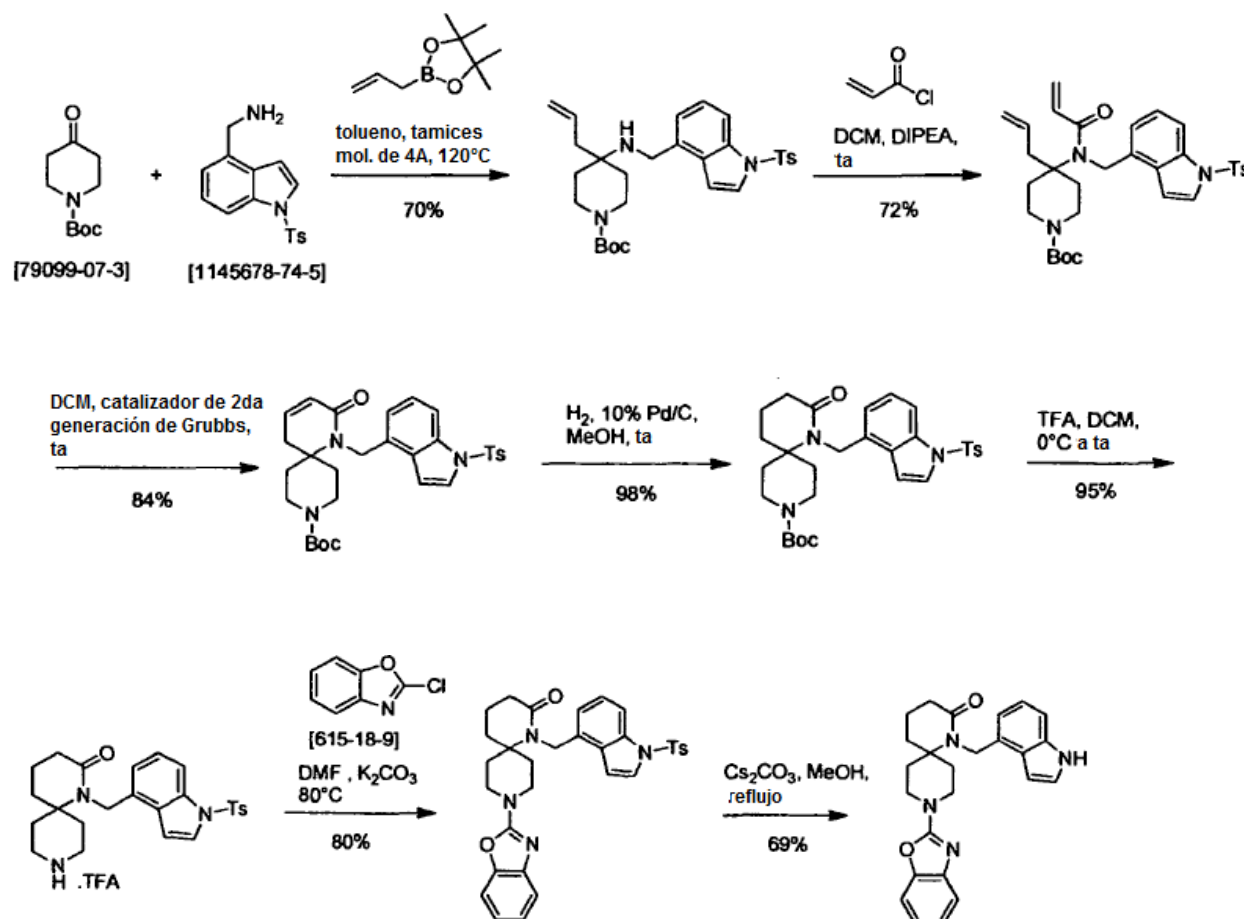
c) 1-(2,5-dimetil-bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona



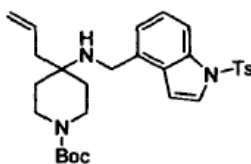
5 A una solución de 9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona (80 mg, 0,27 mmoles) en THF (5 mL), se le añadió hidruro de sodio al 95% (32 mg, 0,81 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 min a ta. A continuación, se añadió 2,5-dimetilbencilcloruro (70 mg, 0,35 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 18 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (40 mL) y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante sin purificar se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (columna Zorbax eclipseXDB C18, flujo de 20 mL / min, fase móvil 0,1 % de TFA en agua gradiente (A): acetonitrilo (B)) para producir el compuesto del título (49 mg, 22 %).
 10 [RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,35 (t, 1H), 7,05 - 6,85 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20 - 1,88 (m, 6H), 1,85 - 1,63 (m, 2H); LCMS Rt = 1,64 min, [M + H]⁺ = 415,2].

Método G:

Ejemplo 42: 1-((1H-indol-4-il) metil)-9-(benzo [d] oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona

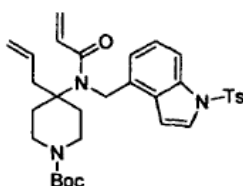


a) ter-butil 4-alil-4-((1-tosil-1H-indol-4-il) metilamino) piperidina-1-carboxilato



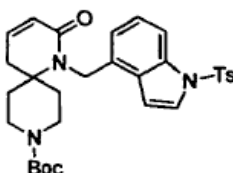
- 5 A una mezcla agitada de 1-Boc-piperidin-4-ona [79099-07-3] (0,25 g, 1,256 mmoles), tamices moleculares de 4 A (0,25 g), éster de pinacol del ácido alil borónico (0,255 g, 1,507 mmoles) en tolueno (10,0 mL), se le añadió 1-tosil-1H-indol-4-il) metanamina [1145678-74-5] (0,45 g, 1,507 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: 10% acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,2 g, 70%). [LCMS R_{tE} = 0,341 min, $[M + H]^+$ = 524,0].

b) ter-butil 4-alil-4-(N-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil) acrilamido) piperidina-1-carboxilato



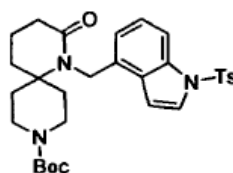
- 10 Se añadió cloruro de acrililo (0,360 g, 0,401 mmoles) a 0 °C a una solución agitada de ter-butil 4-alil-4-((1-tosil-1H-indol-4-il) metilamino) piperidina-1-carboxilato (0,2 g, 0,382 mmoles), diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,91 mmoles) en diclorometano (5,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a ta y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 5 % acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,16 g, 72 %). [LCMS R_{tE} = 0,774 min, $[M + H-Boc]^+$ = 477,9].

c) ter-butil 2-oxo-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undec-3-eno-9-carboxilato



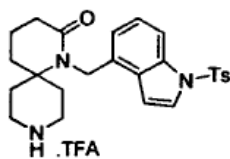
- 20 A una solución de ter-butil 4-alil-4-(N-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil) acrilamido) piperidina-1-carboxilato (0,075 g, 0,13 mmoles) en diclorometano (5,0 mL) se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (0,006 g, 0,006 mmoles) bajo atmósfera de argón y se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La solución de color marrón oscuro se concentró a presión reducida y el producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 25 % acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido (0,060 g, 84 %). [LCMS R_{tE} = 0,523 min, $[M + H]^+$ = 549,8].

d) ter-butil 2-oxo-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato



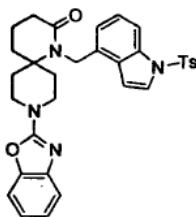
- 25 A una solución de ter-butilo ((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1-2-oxo-1,9-diazaespiro [5.5] undec-3-eno-9-carboxilato (0,12 g, 0,218 mmoles) en metanol (6,0 mL) se le añadió 10 % de Pd / C y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h bajo atmósfera de hidrógeno (presión de 1 atm.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con metanol. Se concentró el filtrado y se aisló el producto como un sólido de color blanco (0,120 g, 99 %). [LCMS R_{tE} = 0,511 min, $[M + H]^+$ = 551,9].

e) 1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona (sal de TFA)



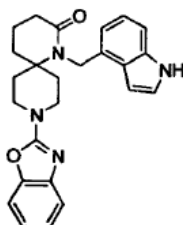
5 A una solución agitada de ter-butyl 2-oxo-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato (0,12 g, 0,21 mmoles) en diclorometano (5,0 mL), se le añadió TFA (0,5 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a ta bajo atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0,11 g, 95 %) que se usó en la siguiente etapa.

f) 9-(benzo [d] oxazol-2-il)-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona



10 A la solución agitada de 1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona (sal de TFA) (300 mg, 0,55 mmoles) en DMF (6 mL) se le añadieron K₂CO₃ (380 mg, 2,75 mmoles) y 2-cloro benzoxazol (101 mg, 0,66 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. A la mezcla sin purificar se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidrido, se filtró y se concentró para obtener un sólido que se purificó por cromatografía instantánea en columna (eluyente: 3 % de metanol en cloroformo) para producir el compuesto del título (250 mg, 80 %). [LCMS Rt_E = 1,75 min, [M + H]⁺ = 569,1].

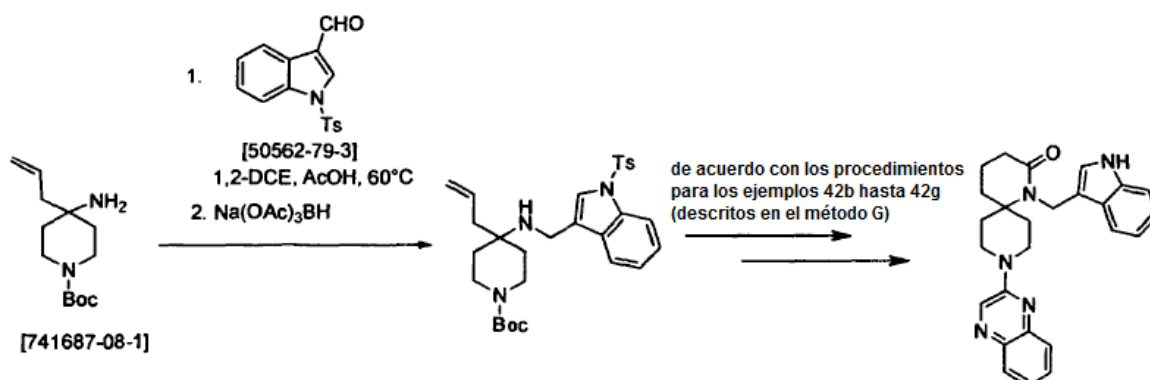
15 g) 1-((1H-indol-4-il) metil)-9-(benzo [d] oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona



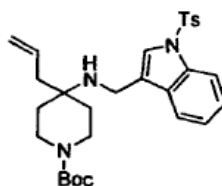
20 Se añadió Cs₂CO₃ (430 mg, 1,32 mmoles) a una solución agitada de 9-(benzo [d] oxazol-2-il)-1-((1-tosil-1H-indol-4-il) metil)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona (250 mg, 0,44 mmoles) en metanol (10 mL) y se continuó la agitación durante 18 horas a 78 °C. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por HPLC en fase reversa (columna Zorbax C18 eclipseXDB 21,2 x 150 mm 5 µm, flujo de 20 mL / min, eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo) para producir el compuesto del título (126 mg, 69 %). [RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (br s, 1H), 7,36 - 6,96 (m, 7H), 6,78 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,16 (dd, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,20 - 2,5 (m, 4H), 1,95 - 1,88 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H); LCMS Rt_E = 1,32 min, [M + H]⁺ = 415,1].

25 Método H:

Ejemplo 43: 1-((1H-indol-3-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona

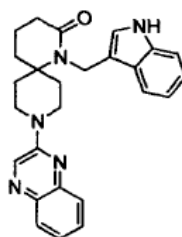


a) ter-butil 4-alil-4-((1-tosil-1H-indol-3-il) metilamino) piperidina-1-carboxilato



- 5 A una solución de 1-tosil-1H-indol-3-carbaldehído [50562-79-3] (1,90 g, 6,35 mmoles) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se le añadieron ter-butil 4-alil-4-amino-piperidina-1-carboxilato [741687-08-1] (1,52 g, 6,35 mmoles) y ácido acético (381 mg, 6,35 mmoles). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 3 h. Luego se añadió NaBH(OAc)₃, y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 38 h. La mezcla se enfrió a ta, se añadió solución saturada de NaHCO₃ (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla sin purificar se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: 20 % acetato de etilo / hexano) para producir el compuesto del título (2,0 g, 60 %). [LCMS Rt_E = 0,34 min, [M + H]⁺ = 524,0].
- 10

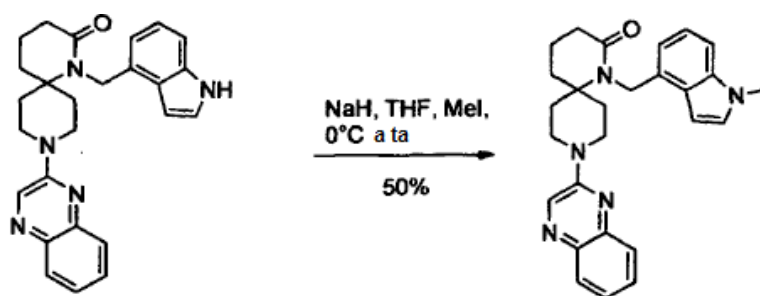
b) 1-((1H-indol-3-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona



- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 4-alil-4-((1-tosil-1H-indol-3-il) metilamino) piperidina-1-carboxilato (ejemplo 5a) de acuerdo con los procedimientos para los ejemplos 4b hasta 4g (descritos en el método D). [RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,43 (dd, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,40 - 2,20 (m, 2H), 2,15 - 2,5 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H); LCMS Rt_F = 1,44 min, [M + H]⁺ = 426,0].

20 Método I:

Ejemplo 44: 1-((1-metil-1H-indol-4-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona

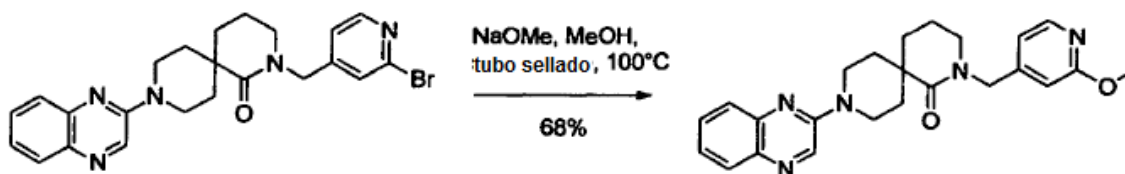


sintetizado de acuerdo con
el método de síntesis G

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-((1H-indol-4-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona (preparada de acuerdo con el método G) a través de metilación de la siguiente manera: se añadió NaH (7 mg, 0,18 mmoles, 60 % en aceite mineral) a una solución enfriada con hielo de 1-((1H-indol-4-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2-ona (sintetizada de acuerdo con el método G) (25 mg, 0,06 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 10 min. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió yoduro de metilo (26 mg, 0,18 mmoles) a 0 °C y se continuó agitando a 0 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 1 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica a presión reducida. El producto se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (columna Zorbax C18 eclipseXDB 21,2 x 150 mm 5 µm, flujo 20 mL / min, eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo) para producir el compuesto del título (13 mg, 50 %). [RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 1 H), 7,21 - 7,8 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,73 (d, 1 H), 6,35 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,25 - 2,5 (m, 4H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H); LCMS Rt_F = 1,50 min, [M + H]⁺ = 440,0].

Método K:

Ejemplo 45: 2-((2-metoxipiridin-4-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



sintetizado de acuerdo con
el método de síntesis D

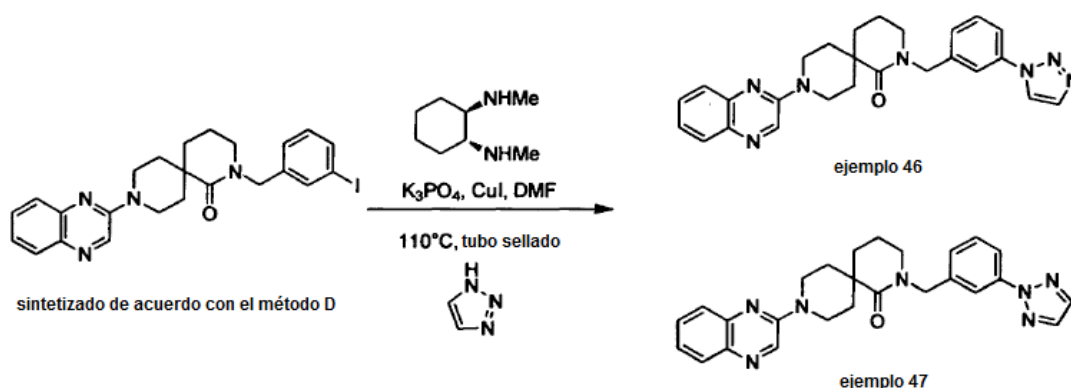
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((2-bromopiridin-4-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona (preparada de acuerdo con el método D) de la siguiente manera:

Una solución agitada de 2-((2-bromopiridin-4-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona (sintetizada de acuerdo con el método D) (70 mg, 0,15 mmoles) y NaOMe (40,6 mg, 0,75 mmoles) en MeOH (2 mL) se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto sin purificar se lavó con hexano para producir el compuesto del título (55 mg, 68 %). [RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (s, 1 H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,25 (br s, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 4H), 1,78 - 1,50 (m, 2H); LCMS Rt_F = 1,30 min, [M + H]⁺ = 418,0].

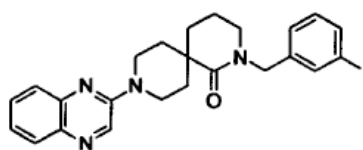
Método L:

Ejemplo 46: 2-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) bencil)-9-(quinolin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona

Ejemplo 47: 2-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) bencil)-9-(quinolin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona

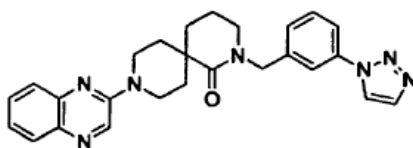


a) 2-(3-yodobencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



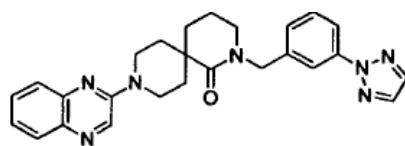
5 El compuesto del título se sintetizó en forma análoga con el método A a partir de 2,9-diazaespiro [5,5] undecan-1-ona (sal de TFA) [1190586-22-1], bromuro de 3-yodobencilo [49617-83-6] y 2-cloroquinoxalina [1448-87-9]. [LCMS $R_{tF} = 1,99$ min, $[M + H]^+ = 513,0$].

b) 2-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona y 2-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



10

ejemplo 46



ejemplo 47

15

A una mezcla de 2-(3-yodobencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (104 mg, 0,20 mmoles), 1H-1,2,3-triazol (28 mg, 0,40 mmoles), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina [68737-65-5] (6 mg, 0,04 mmoles) y K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmoles) en DMF (2 mL), se le añadió CuI (15 mg, 0,08 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró para remover los sólidos. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (columna de AG/PP/C-18-15/025, flujo 20 mL / min, fase móvil de gradiente de agua (A) : acetonitrilo (B)) para producir los compuestos regioisómeros del título (ejemplo 8: 28 mg, 31 % y el ejemplo 9: 54 mg, 60 %).

20

Ejemplo 46: [RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 3H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,35 - 3,33 (m, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 1,93 - 1,90 (m, 4H), 1,73 - 1,57 (m, 2H); LCMS $R_{tF} = 1,65$ min, $[M + H]^+ = 454,1$].

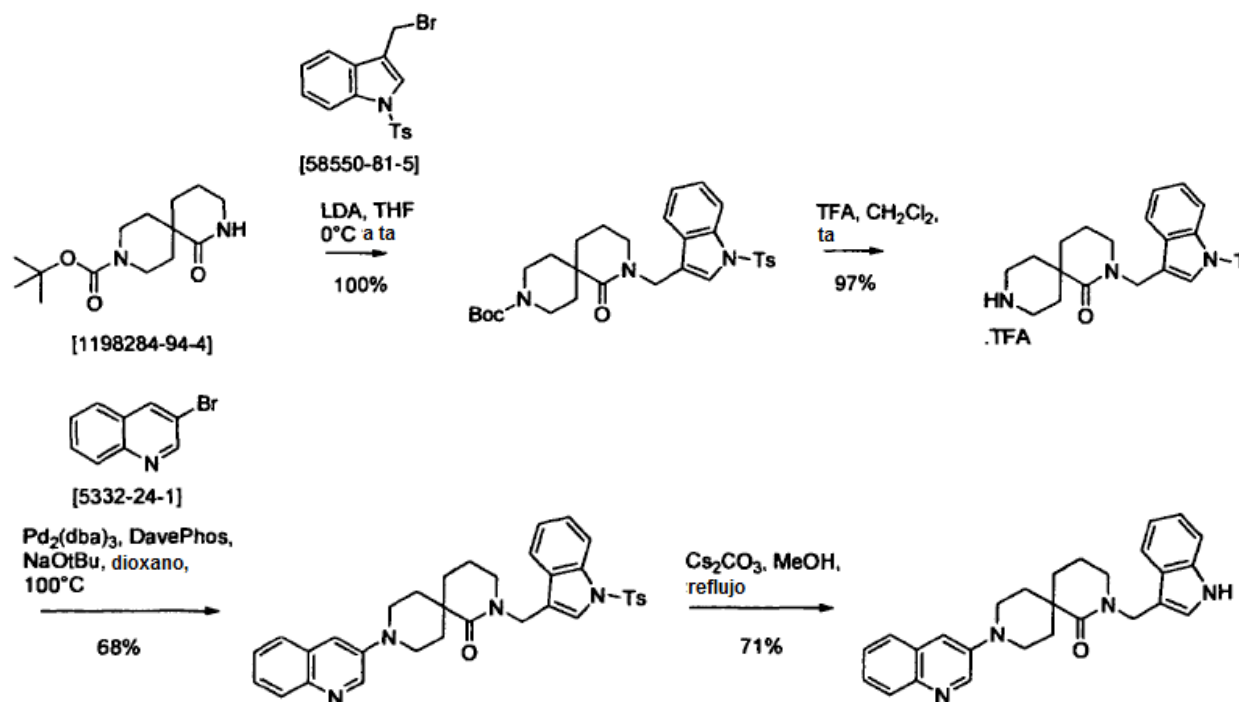
25

Ejemplo 47: [RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1 H), 4,69 (s, 2H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,35 - 3,32 (m, 2H), 2,42 - 2,35 (m, 2H), 1,92 - 1,88 (m, 4H), 1,74 - 1,59 (m, 2H); LCMS $R_{tF} = 1,90$ min, $[M +$

$[M]^+ = 454,1$.

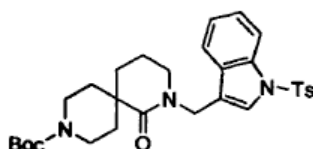
Método M:

Ejemplo 48: 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(quinolin-3-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



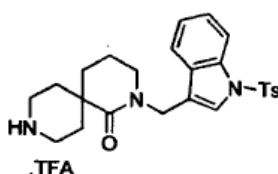
5

a) ter-butil 1-oxo-2-((1-tosil-1H-indol-3-il) metil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato



A una solución de diisopropilamina (1,238 mL, 8,60 mmoles) en THF (40 mL) se le añadió n-butil-litio (6,01 mL, 9,61 mmoles) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 30 min a 0 °C. Luego se añadió una solución de ter-butil 1-oxo-2,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato [1198284-94-4] (2,57 g, 9,28 mmoles) en THF (10 mL) en un lapso de 3 min y se agitó la mezcla durante 30 min a 0 °C. Se añadió gota a gota 3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol [58550-81-5] (3,2 g, 8,43 mmoles) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción en un lapso de 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se la dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con agua enfriada con hielo y se extrajo con TBME (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró (5,3 g, 100 %). [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,74 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,03 Hz, 2 H), 7,32 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,25 - 7,21 (m, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,75 - 3,63 (m, 2 H), 3,09 (t, J = 5,77 Hz, 2 H), 2,99 (br s., 2 H), 2,30 (s, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 2 H), 1,72 - 1,57 (m, 4 H), 1,39 (s, 9H), 1,36 - 1,28 (m, 2 H); LCMS Rt_A = 1,37 min, [M + H]⁺ = 552,3].

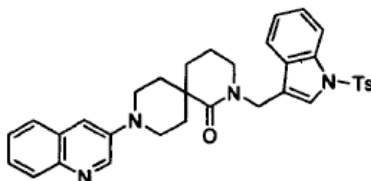
20 b) 2-((1-tosil-1H-indol-3-il) metil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (sal de TFA)



A una solución de ter-butil 1-oxo-2-((1-tosil-1H-indol-3-il) metil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato (5,3 g, 8,45 mmoles) en diclorometano (30 mL) se le añadió TFA (4,93 mL, 63,4 mmoles). La solución se agitó durante 70 min a ta. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en THF / heptano en proporción 3:1 para producir el compuesto del título como cristales de color blanco (5,5 g, cuantit.).

5 [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (br s, 2 H), 7,89 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,38 - 7,31 (m, 3 H), 7,24 - 7,20 (m, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,29 - 3,19 (m, 2 H), 3,12 (t, J = 5,77 Hz, 2 H), 3,07 - 2,95 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,10 (ddd, J = 14,24, 10,35, 4,02 Hz, 2 H), 1,75 - 1,59 (m, 4 H), 1,58 - 1,48 (m, 2 H); LCMS Rt_A = 0,88 min, [M + H]⁺ = 452,3].

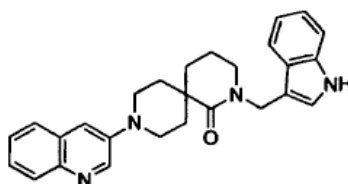
c) 9-(quinolin-3-il)-2-((1-tosil-1H-indol-3-il) metil)-2,9-diazaespiro [5,5] undecan-1-ona



La mezcla de 2-((1-tosil-1H-indol-3-il) metil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (100 mg, 0,15 mmoles, contiene 1,7 equivalentes molares de TFA), 3-bromoquinolina (49 mg, 0,23 mmoles), Pd₂dba₃ (7 mg, 7,7 μmoles), t-butanolato de sodio (45 mg, 0,46 mmoles), 2-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-N,N-dimetilanilina (DavePhos, 6,1 mg, 0,015 mmoles) y dioxano seco (2 mL) se colocó en un tubo de microondas y se purgó con argón. El tubo se selló y la suspensión se calentó a 100 °C durante 1 h bajo condiciones del microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante de color marrón se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / heptano en proporción 3:1) para producir el compuesto del título (63 mg, 68 %). [LCMS Rt_A = 1,31 min, [M + H]⁺ = 579,2].

15

d) 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(quinolin-3-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona

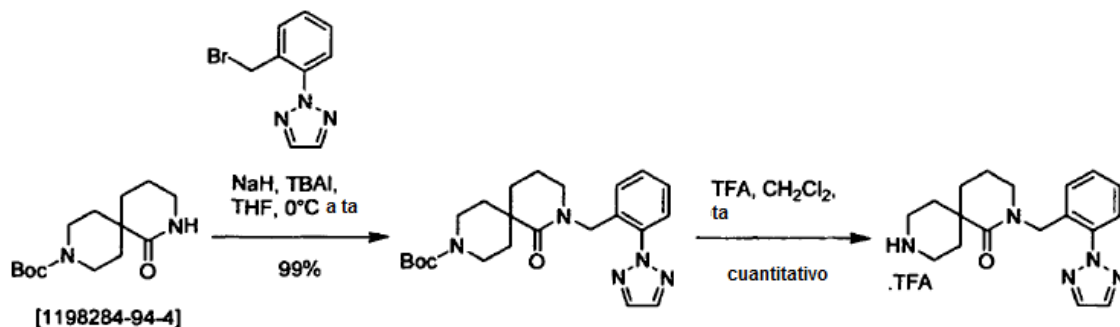


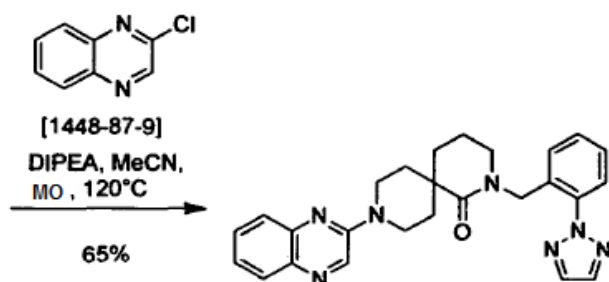
La mezcla de 9-(quinolin-3-il)-2-((1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (60 mg, 0,1 mmoles) y Cs₂CO₃ (150 mg, 0,46 mmoles) en metanol (2 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (31 mg, 71 %). [RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,94 (br s, 1 H), 8,86 (d, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1 H), 7,77 - 7,75 (m, 1 H), 7,56 - 7,52 (m, 2 H), 7,48 - 7,43 (m, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 2 H), 3,19 - 3,13 (m, 2 H), 3,06 (t, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 2 H), 1,80 - 1,72 (m, 2 H), 1,72 - 1,63 (m, 2 H), 1,60 - 1,50 (m, 2 H); LCMS Rt_A = 1,05 min, [M + H]⁺ = 425,3].

25

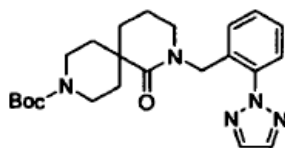
Método N:

30 **Ejemplo 49:** 2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



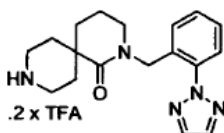


a) *tert*-butil 2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) bencil)-1-oxo-2, 9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato



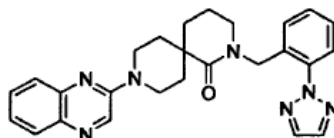
- 5 Se añadió NaH (308 mg, 7,69 mmoles, 60 % en aceite mineral) a una solución enfriada con hielo de *tert*-butil 1-oxo-2, 9-diazaespiro[5.5] undecano-9-carboxilato [1198284-94-4] (1,127 g, 4,08 mmoles), 2-(2-(bromometil) fenil)-2H-1,2,3-triazol (descrito por separado como bloque de construcción) (1,0 g, 4,16 mmoles) y TBAI (78 mg, 0,208 mmoles) en THF (30 mL). Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h. Se dejó calentar la mezcla de reacción a *ta* y se agitó durante 4 h. A la mezcla se le añadió agua y se extrajo dos veces la solución con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica a presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de 5 % - 65 % acetato de etilo / heptano) para producir el compuesto del título (1,77 g, 99 %). [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,11 (s, 2H), 7,61 - 7,59 (m, 1 H), 7,52 - 7,46 (m, 2 H), 7,23 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2 H), 3,11 - 3,7 (m, 2 H), 3,03 (br s, 2 H), 1,86 - 1,72 (m, 6 H), 1,45 - 1,40 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H); LCMS *R*_{tA} = 1,17, [M + H]⁺ = 426,4].
- 10
- 15

b) 2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) bencil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (sal de TFA)



- A una solución de *tert*-butil 2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) bencil)-1-oxo-2, 9-diazaespiro [5.5]-undecano-9-carboxilato (1,76 g, 4,09 mmoles) en diclorometano (15 mL) se le añadió TFA (3,15 mL, 40,9 mmoles). La solución se agitó durante 25 min a *ta*. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se secó a alto vacío para producir el compuesto del título como un sólido (2,79 g, cuantit.). [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,42 (br s, 2 H), 8,11 (s, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,51 - 7,47 (m, 2 H), 7,24 (d, 1H), 4,55 (s, 2 H), 3,24 - 3,18 (m, 2 H), 3,13 - 3,11 (m, 2 H), 3,09 - 2,97 (m, 2 H), 2,13 - 2,4 (m, 2 H), 1,82 - 1,70 (m, 4 H), 1,65 - 1,55 (m, 2 H); LCMS *R*_{tA} = 0,60, [M + H]⁺ = 326,3].
- 20

25 c) 2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona

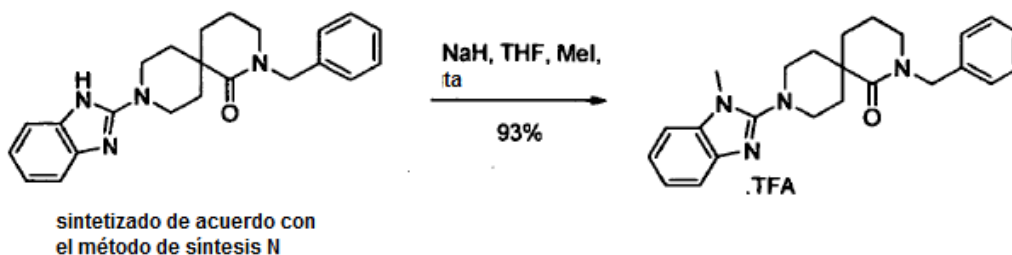


- A una solución agitada de 2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) bencil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (sal de TFA) (200 mg, 0,354 mmoles, contiene 2,0 equivalentes molares de TFA) y diisopropiltilamina (0,64 mL, 3,61 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) se le añadió 2-cloroquinoxalina [1448-87-9] (121 mg, 0,72 mmoles). La mezcla se calentó a 120 °C durante 40 min bajo las condiciones del microondas. La mezcla de reacción se enfrió a *ta* y se concentró a presión reducida. La mezcla sin purificar se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de 10 % - 100 % acetato de etilo / heptano) para producir el compuesto del título (106 mg, 65 %).
- 30

%). [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,81 (s, 1 H), 8,11 (s, 2 H), 7,80 (d, 1H), 7,59 -7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 2 H), 7,44 - 7,55 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 4,54 (br s, 2 H), 4,19 - 4,29 (m, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,13 (t, 2H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 1,84 - 1,92 (m, 2 H), 1,73 - 1,83 (m, 2 H), 1,54 - 1,65 (m, 2 H); LCMS Rt_A = 1,16, [M + H]⁺ = 454,4].

5 Método O:

Ejemplo 50: 2-bencil-9-(1-metil-1H-benzo [d] imidazol-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (sal de TFA)

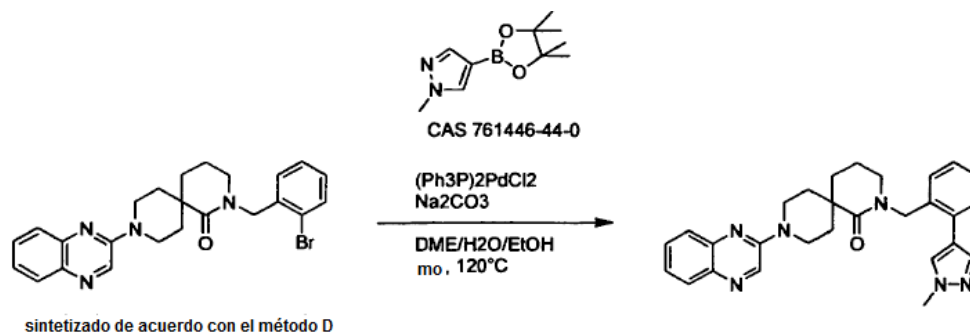


El compuesto del título se sintetizó a partir de 9-(1H-benzo [d] imidazol-2-il)-2-bencil-2,9-diazaespiro[5,5] undecan-1-ona (preparada de acuerdo con el método N) a través de la metilación de la siguiente manera:

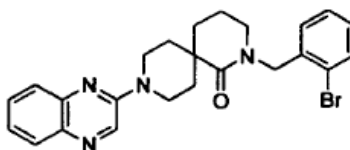
- 10 Se añadió NaH (5,3 mg, 0,22 mmoles, 95 %) a una solución enfriada con hielo de 9-(1H-benzo [d] imidazol-2-il)-2-bencil-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (preparada de acuerdo con el método N) (50 mg, 0,1 mmoles) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Luego se añadió yoduro de metilo (0,014 mL, 0,22 mmoles) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 18 h. La reacción se detuvo con HCl 2 N (1 mL) y la mezcla de la solución se evaporó al vacío. El producto se purificó por LC preparativa de fase reversa SunFire C18 OBD 5 mm 30 x 100 mm con velocidad de flujo 50 mL / min en 16 min de gradiente lineal (fase móvil 0,1 % de TFA en gradiente de agua (A) : acetonitrilo; (B)) para producir el compuesto del título como sal de TFA (48 mg, 93 %). [RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 - 1,73 (m, 2 H) 1,74 - 1,82 (m, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 2,14 - 2,28 (m, 2 H) 3,15 - 3,31 (m, 2 H) 3,46 - 3,62 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,76 - 3,90 (m, 3 H) 4,51 (s, 2 H) 7,20 (d, J = 7,27 Hz, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,33 (t, J = 7,47 Hz, 2 H) 7,35 - 7,39 (m, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 1 H); LCMS Rt_B = 1,65, [M + H]⁺ = 389,2].
- 15
- 20

Método P:

Ejemplo 51: 2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



a) 2-(2-bromobencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona

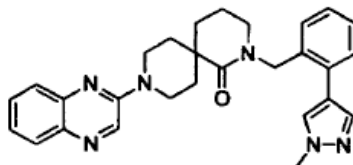


25

Se sintetizó 2-(2-bromobencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona de acuerdo con el método D. [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,81 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 2 H), 3,45 (br t, J = 10,6, 10,6 Hz, 2 H), 3,25 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 1,89 - 1,97 (m, 2 H), 1,79 - 1,89 (m, 2

H), 1,58 - 1,68 (m, 2 H); LCMS Rt_D = 2,88 min, [M + H]⁺ = 465,0 / 467,0].

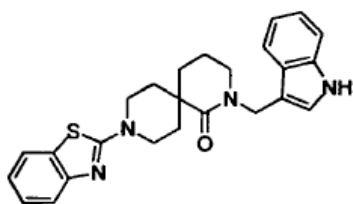
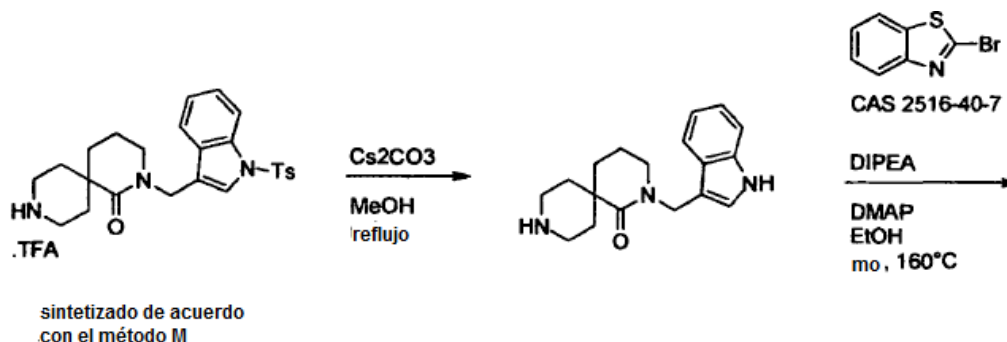
b) 2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



5 La mezcla de 2-(2-bromobencilo)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (58 mg, 0,11 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [761446-44-0] (34 mg, 0,16 mmoles), (Ph₃P)₂PdCl₂ y carbonato de sodio (39 mg, 0,37 mmoles) en la mezcla de disolventes DME/H₂O/EtOH (2 mL, 7:3:2) se colocó en un tubo de horno de microondas. El tubo se selló y se calentó la suspensión a 120 °C durante 1 h bajo condiciones de microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió metanol y se filtró la mezcla a través de un cartucho PL-tiol MP SPE (previamente lavado con MeOH) y se evaporó para producir 100 mg de un aceite de color amarillo que se purificó por HPLC preparativa (columna Waters SunFire C18, 5 µm, 4,6 x 50 mm, flujo 5 mL / min. Disolvente A: Agua + 0,1 % de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% de TFA / gradiente de 5 - 100 % de B en 2,5 min). El producto que contiene las fracciones se ajustó a pH 7 con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo para producir el compuesto del título (35 mg, 66 %). [RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 2 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 7,2 - 7,11 (m, 1 H), 4,59 (s, 2H), 4,22 - 4,34 (m, 2 H), 3,44 (t, J = 11,1 Hz, 2 H), 3,13 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,2 - 2,13 (m, 2 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 1,61 (d, J = 13,5 Hz, 2 H); LCMS Rt_C = 3,11 min, [M + H]⁺ = 467,2].

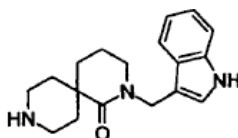
Método Q:

Ejemplo 52: 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(benzo [d] tiazol-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



20

a) 2-((1H-indol-3-il) metil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



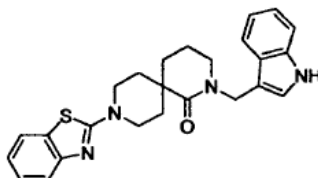
25

La mezcla de 2-((1-tosil-1H-indol-3-il) metil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (15 g, 23 mmoles) y Cs₂CO₃ (45 g, 139 mmoles) en metanol (170 mL) se calentó a reflujo durante 2,5 h. La solución se diluyó con agua, se ajustó el pH en 7 con una solución de carbonato de potasio acuoso saturado y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión

reducida para producir 6,69 g (99 %) del compuesto del título como una espuma de color beige que no se purificó más. [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,91 (br s, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 - 6,96 (m, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,10 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,71 - 2,89 (m, 2 H), 2,51 - 2,69 (m, 2 H), 2,01 (s, 3H), 1,54 - 1,73 (m, 4 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H); LCMS Rt_c = 2,44 min, [M + H]⁺ = 298,2].

5

b) 2-((1H-indol-3-il) metil)-9-(benzo [d] tiazol-2-il)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona



A la solución de 2-((1H-indol-3-il) metil)-2,9-diazaespiro [5.5] undecan-1-ona (60 mg, 0,20 mmoles) y 2-bromobenzo [d] tiazol [2516-40-7] (56 mg, 0,26 mmoles) en etanol (0,7 mL) se le añadió DIPEA (176 mL, 1,0 mmoles) y DMAP (1,2 mg, 0,01 mmoles). La mezcla se calentó a 160 °C durante 1,25 h bajo condiciones de microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano en proporción 2:3) para producir 51 mg (56 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. [RMN ¹H (600 MHz, MSO-d₆) δ ppm 10,96 (br s, 1 H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,1 - 7,11 (m, 2 H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,82 - 3,96 (m, 2 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 3,17 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,6 - 2,18 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H), 1,61 - 1,74 (m, 2 H), 1,53 (d, J = 13,7 Hz, 2 H); LCMS Rt_c = 2,37 min, [M + H]⁺ = 431,2].

10

15

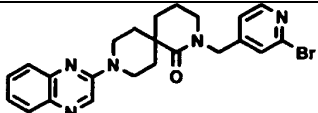
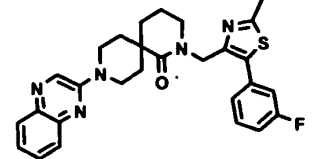
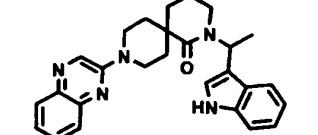
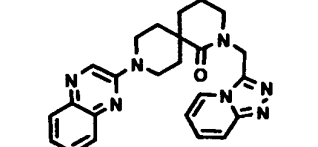
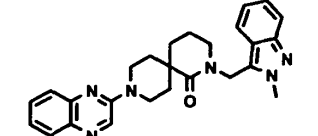
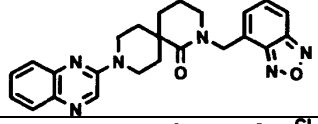
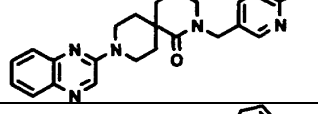
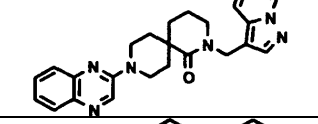
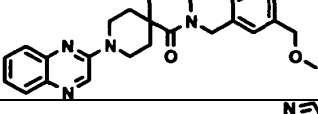
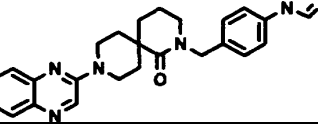
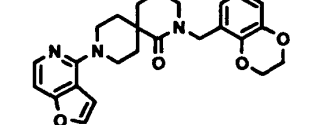
Tabla 1b: Compuestos de Fórmula (I)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q. LCMS: LCMS Rt, [min], (método).					
No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
53		2-(benzo[c][1,2,5] oxadiazol-5-ilmetil)- 9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	D	0,45 (F)	429,4
54		2-(3-(piridin-2-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	D	0,41 (F)	464,3
55		2-(isoquinolin-5-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	D	0,36 (F)	437,9
56		2-((2-morfolinopiridin-4-il) metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	D	0,35 (F)	473,1
57		2-((1H-pirrol[2,3-b] piridin-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	D	0,37 (F)	427,2
58		2-(3-(piridin-4-il) bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona	D	0,37 (F)	464,4

(continuación)

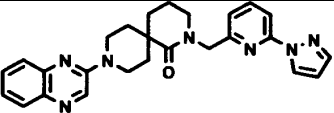
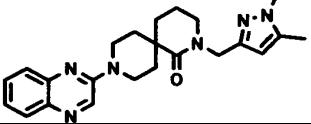
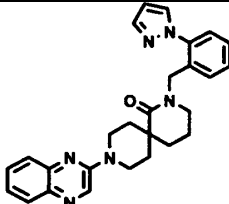
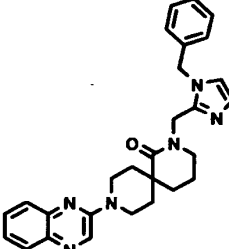
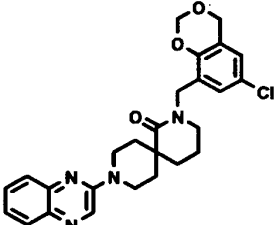
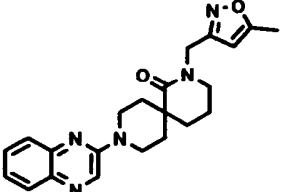
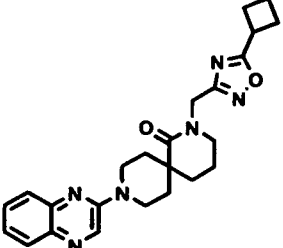
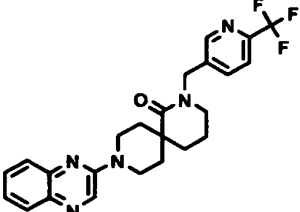
Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q. LCMS: LCMS Rt, [min], (método).					
No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
59		2-(3-morfolinobencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,49 €	472,2
60		2-(3-(1H-pirazol-1-il)encil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,69 (F)	453,1
61		2-(3-(pirimidin-2-il)encil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,55 (F)	464,7
62		2-(piridin-2-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,28 (E)	388,1
63		2-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,49 (F)	454,1
64		2-(piridin-3-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,25 (F)	388,1
65		2-(3-(pirazin-2-il)encil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,49 (E)	465,2
66		2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,48 (E)	428,2
67		2-(piridin-4-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,12 (E)	388,1
68		2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,12 (E)	402,1
69		2-((2-metil-5-mtoltiazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,80 (F)	497,9
70		2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,26 (F)	426,9
71		2-((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,22 (E)	441,2

(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q. LCMS: LCMS Rt, [min], (método).					
No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
72		2-((2-bromopiridin-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,40 (F)	466,0/ 468,0
73		2-((5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,41 (F)	No encontrado
74		2-(1-(1H-indol-3-il)etil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,60 (F)	439,9
75		2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,54 (F)	428,0
76		2-((2-metil-2Hindazol-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	E ¹	1,44 (E)	440,8
77		2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,59 (E)	428,8
78		2-((6-cloropiridin-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,42 (F)	421,8
79		2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,34 (F)	426,9
80		2-(3-(metoximetil)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,33 (D)	431,2
81		2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,90 (C)	454,2
82		2-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-9-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,22 (E)	434,1

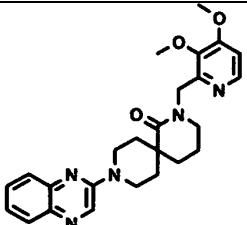
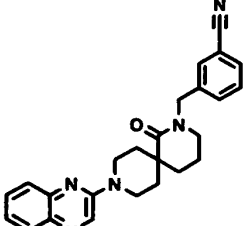
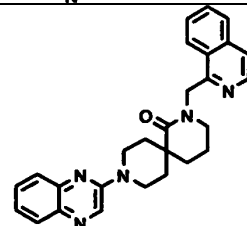
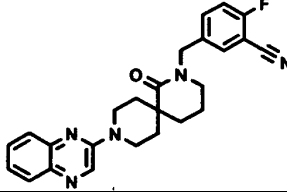
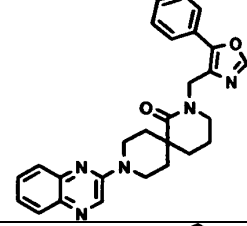
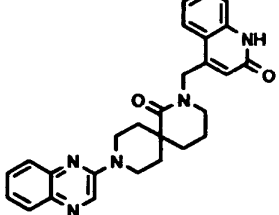
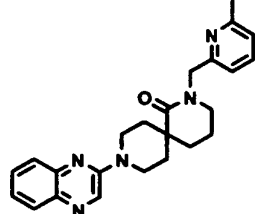
(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q.
LCMS: LCMS Rt, [min], (método).

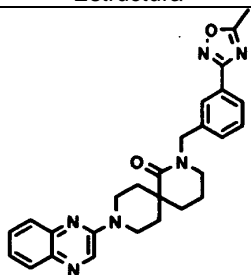
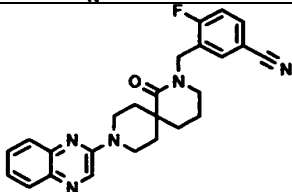
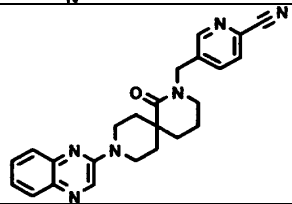
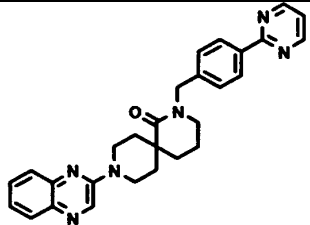
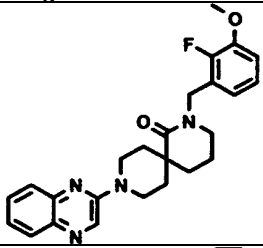
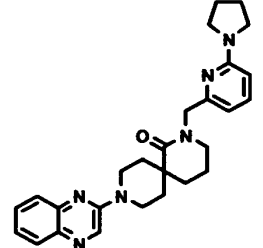
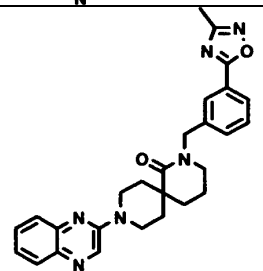
No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
83		2-((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,56 (E)	454,2
84		2-((1,5-dimetil-1Hpirazol-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,78 (C)	405,2
85		2-(2-(1H-pirazol-1-il)encil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,98 (H)	453,6
86		2-((1-bencil-1Himidazol-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,85 (H)	467,6
87		2-((6-cloro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,08 (H)	478,0
88		2-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,90 (H)	392,5
89		2-((5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,98 (H)	433,5
90		9-(quinoxalin-2-il)-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,00 (H)	456,5

(continuación)

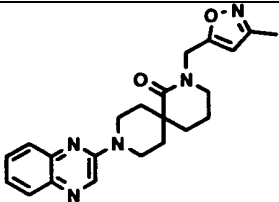
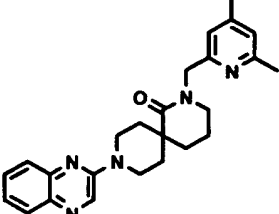
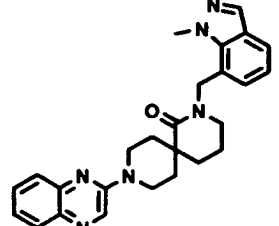
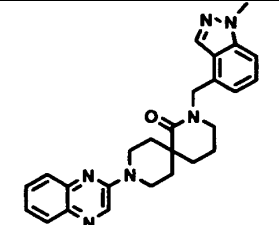
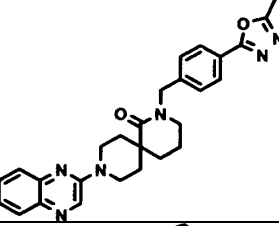
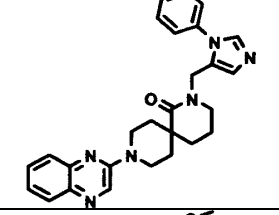
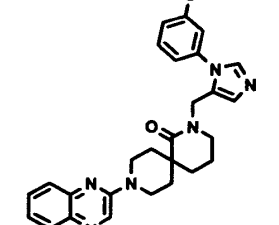
Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q.
LCMS: LCMS Rt, [min], (método).

No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
91		2-((3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,89 (H)	448,5
92		3-((1-oxo-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)metil)benzonitrilo	D	0,98 (H)	412,5
93		2-(isoquinolin-1-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,83 (H)	438,6
94		2-fluoro-5-((1-oxo-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)metil)benzonitrilo	D	1,01 (H)	430,5
95		2-((5-feniloxazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,50 (D)	454,2
96		4-((1-oxo-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona	D	0,87 (H)	454,6
97		2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,75 (H)	402,5

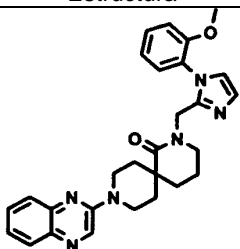
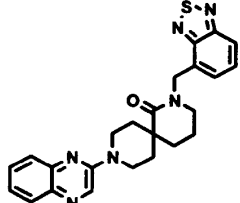
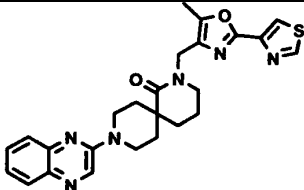
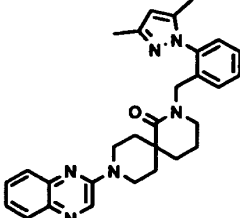
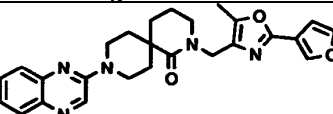
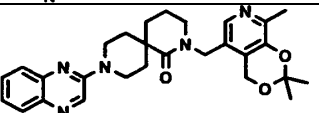
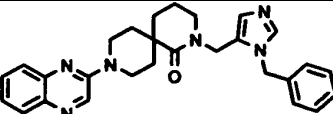
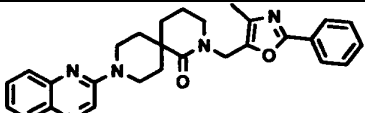
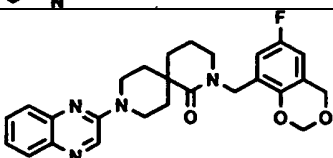
(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q. LCMS: LCMS Rt, [min], (método).					
No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
98		2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,02 (H)	469,6
99		4-fluoro-3-((1-oxo-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)metil)benzonitrilo	D	1,00 (H)	430,5
100		5-((1-oxo-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)metil)picolinonitrilo	D	0,90 (H)	413,5
101		2-(4-(pirimidin-2-il)benzil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,98 (H)	465,6
102		2-(2-fluoro-3-metoxibenzil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,02 (H)	435,5
103		2-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,84 (H)	457,6
104		2-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,02 (H)	469,6

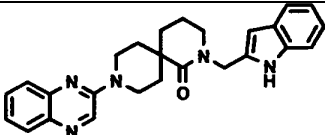
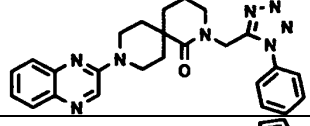
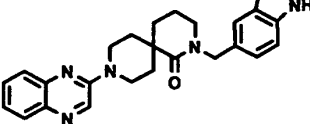
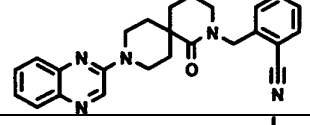
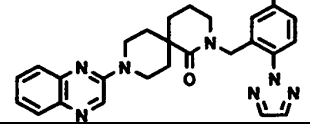
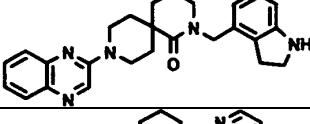
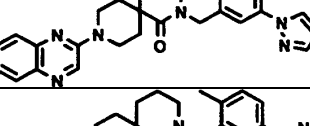
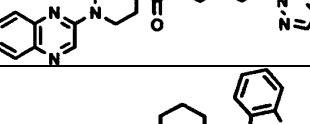
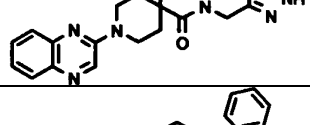
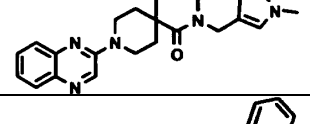
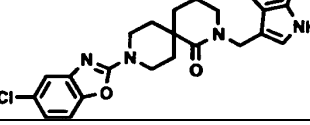
(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q. LCMS: LCMS Rt, [min], (método).					
No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
105		2-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,89 (H)	392,5
106		2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,77 (H)	416,5
107		2-((1-metil-1Hindazol-7-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,98 (H)	441,6
108		2-((1-metil-1Hindazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,97 (H)	441,6
109		2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,93 (H)	469,6
110		2-((1-fenil-1Himidazol-5-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,80 (H)	453,6
111		2-((1-(3-metoxifenil)-1Himidazol-5-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,82 (H)	483,6

(continuación)

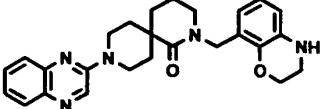
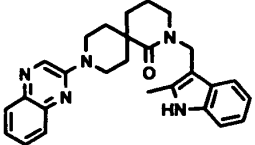
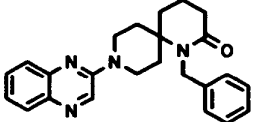
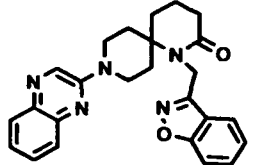
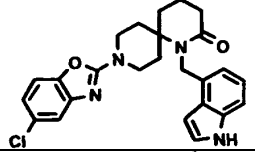
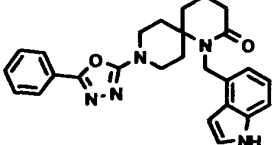
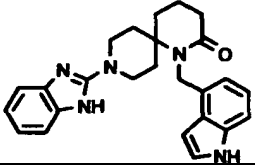
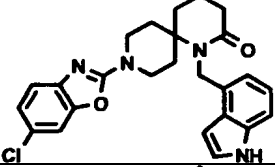
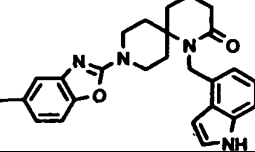
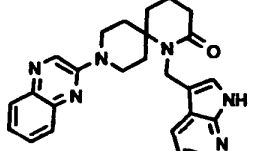
Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q. LCMS: LCMS Rt, [min], (método).					
No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
112		2-((1-(2-metoxifenil)-1Himidazol-2-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,83 (H)	483,6
113		2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,02 (H)	445,6
114		2-((5-metil-2-(tiazol-4-il)oxazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,90 (H)	475,6
115		2-(2-(3,5-dimetil-1Hpirazol-1-il)encil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,00 (H)	481,6
116		2-((2-(furan-3-il)-5-metiloxazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,36 (D)	458,2
117		9-(quinoxalin-2-il)-2-((2,2,8-trimetil-4H-[1,3]dioxino[4,5-c]piridin-5-il)metil)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,71 (C)	488,2
118		2-((1-bencil-1Himidazol-5-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,72 (C)	467,2
119		2-((4-metil-2-feniloxazol-5-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	3,30 (C)	468,2
120		2-((6-fluoro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	3,20 (C)	463,2

(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q. LCMS: LCMS Rt, [min], (método).					
No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
121		2-((1H-indol-2-yl)methyl)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,71 (D)	426,2
122		2-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	3,00 (C)	455,2
123		2-((1H-indol-5-yl)methyl)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	2,31 (D)	426,2
124		2-((1-oxo-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-yl)methyl)benzotrilo	D	3,13 (C)	412,2
125		2-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)encil)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,65 (E)	468,2
126		2-(indolin-4-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D ²	0,21 (F)	428,2
127		2-((4-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-yl)methyl)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,36 (F)	454,1
128		2-(2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)encil)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,95 (F)	468,1
129		2-((1H-indazol-3-yl)methyl)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,38 (E)	427,2
130		2-((1-metil-1H-indol-3-yl)methyl)-9-(quinoxalin-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q ¹	2,80 (D)	440,2
131		2-((1H-indol-3-yl)methyl)-9-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-yl)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	E	1,73 (E)	449,1

(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q.
LCMS: LCMS Rt, [min], (método).

No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
132		2-((3,4-dihidro-2Hbenzo[b][1,4]oxazin-8-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	E ³	1,32 (E)	444,2
133		2-((2-metil-1H-indol-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	E	1,61 (F)	440,0
134		1-bencil-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	F	1,59 (E)	387,3
135		1-(benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	F	1,46 (E)	428,1
136		1-((1H-indol-4-il)metil)-9-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	G	1,57 (E)	449,1
137		1-((1H-indol-4-il)metil)-9-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	G	1,29 (F)	442,2
138		1-((1H-indol-4-il)metil)-9-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	G	0,12 (E)	414,1
139		1-((1H-indol-4-il)metil)-9-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	G	1,54 (F)	449,0
140		1-((1H-indol-4-il)metil)-9-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	G	1,43 (F)	429,0
141		1-((1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	H	0,28 (E)	427,2

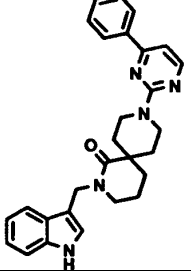
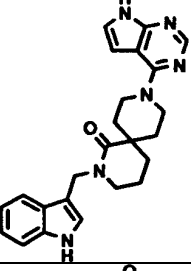
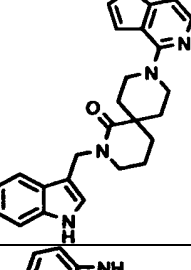
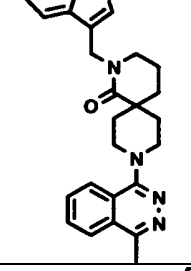
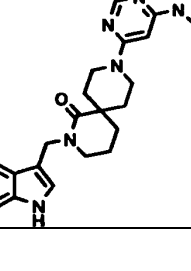
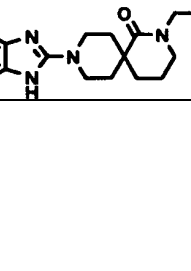
(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q.
LCMS: LCMS Rt, [min], (método).

No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
142		2-((1-metil-1H-indazol-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D ¹	1,82 (F)	441,0
143		1-((1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona	H ⁴	0,83 (F)	441,2
144		2-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	E ⁵	1,66 (E)	458,2
145		2-((1-metilindolin-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D ⁶	1,79 (F)	442,1
146		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(pirido[3,2-b]pirazin-7-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	M	0,87 (A)	427,0
147		2-(3-(5-metiloxazol-2-il)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	N	1,22 (A)	468,5
148		2-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	P	3,11 (C)	467,2
149		2-(2-(oxazol-2-il)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	P	3,21 (C)	454,2
150		2-(2-(furan-2-il)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	P	2,96 (D)	453,2
151		2-(2-(pirimidin-2-il)bencil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	P	2,97 (C)	465,2
152		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,75 (A)	414,1
153		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	2,54 (D)	445,2

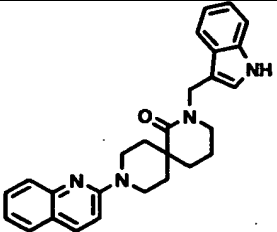
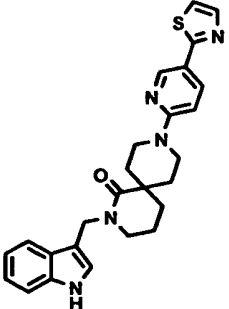
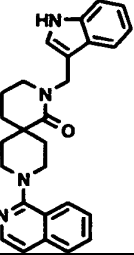
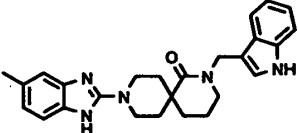
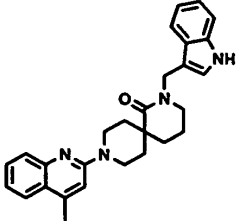
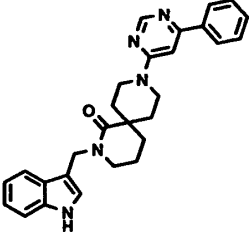
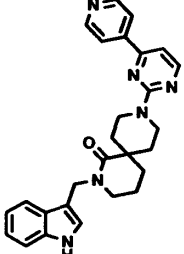
(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q.
LCMS: LCMS Rt, [min], (método).

No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
154		2-((1H-indol-3-yl)metil)-9-(4-fenilpirimidin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	1,13 (I)	452,6
155		2-((1H-indol-3-yl)metil)-9-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,85 (A)	415,8
156		2-((1H-indol-3-yl)metil)-9-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	2,84 (C)	415,2
157		2-((1H-indol-3-yl)metil)-9-(4-metilftalazin-1-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,81 (I)	440,6
158		9-(6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-((1H-indol-3-il)metil)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,81 (I)	442,5
159		2-((1H-indol-3-yl)metil)-9-(5-metoxi-1H-benzof[d]imidazol-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,82 (I)	444,6

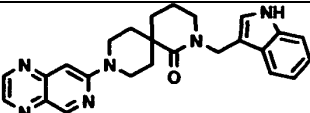
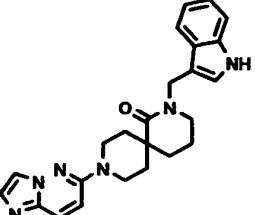
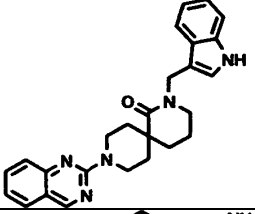
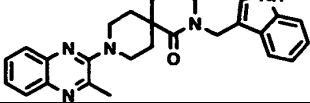
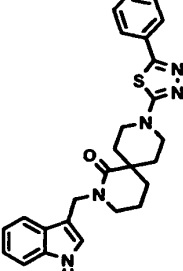
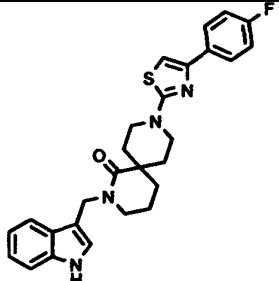
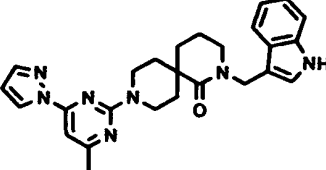
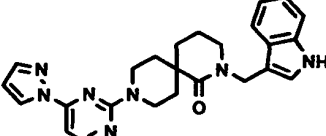
(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q.
LCMS: LCMS Rt, [min], (método).

No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
160		2-((1H-indol-3-yl)methyl)-9-(quinolin-2-yl)-2,9-diaza Spiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,84 (I)	425,6
161		2-((1H-indol-3-yl)methyl)-9-(5-(thiazol-2-yl)piridin-2-yl)-2,9-diaza Spiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,89 (I)	458,6
162		2-((1H-indol-3-yl)methyl)-9-(isoquinolin-1-yl)-2,9-diaza Spiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,85 (I)	425,6
163		2-((1H-indol-3-yl)methyl)-9-(5-metil-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)-2,9-diaza Spiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,84 (I)	428,6
164		2-((1H-indol-3-yl)methyl)-9-(4-metilquinolin-2-yl)-2,9-diaza Spiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,88 (I)	439,6
165		2-((1H-indol-3-yl)methyl)-9-(6-fenilpirimidin-4-yl)-2,9-diaza Spiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,93 (A)	452,8
166		2-((1H-indol-3-yl)methyl)-9-(4-(piridin-4-yl)pirimidin-2-yl)-2,9-diaza Spiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,87 (I)	453,6

(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q.
LCMS: LCMS Rt, [min], (método).

No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
167		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(pirido[4,3-b]pirazin-7-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	1,05 (A)	427,8
168		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,79 (I)	415,5
169		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(quinazolin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	0,90 (I)	426,5
170		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(3-metilquinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	1,19 (I)	440,6
171		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	1,18 (I)	458,6
172		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	1,32 (I)	475,6
173		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(4-metil-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	1,24 (A)	456,4
174		2-((1H-indol-3-il)metil)-9-(4-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	Q	1,15 (A)	442,4

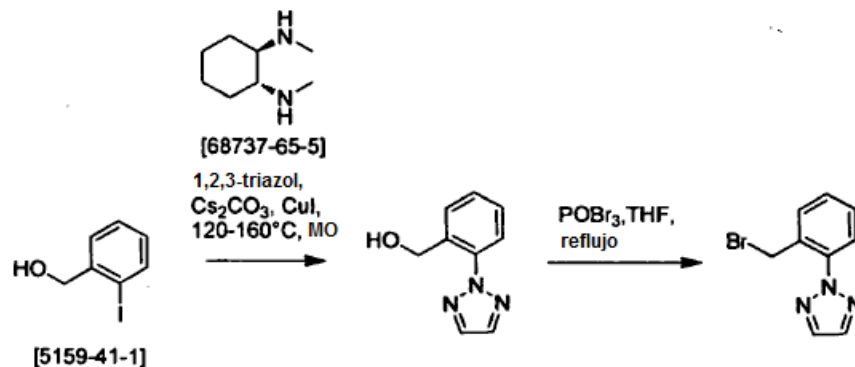
(continuación)

Los ejemplos (Ej.) 53 - 176 se sintetizaron de acuerdo con los respectivos métodos de síntesis (MS) D hasta Q.
LCMS: LCMS Rt, [min], (método).

No.	Estructura	Nombre	MS	LCMS	[M+H] ⁺
175		2-((5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	1,80 (E)	468,1
176		2-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)-9-(quinoxalin-2-il)-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona	D	0,95 (H)	420,5

¹ sintetizado de acuerdo con el método de síntesis indicado seguido por alquilación con yoduro de metilo en la última etapa
² sintetizado de acuerdo con el método de síntesis D usando un bloque de construcción A126 seguido por desprotección con TFA en la última etapa
³ sintetizado de acuerdo con el método E usando un bloque de construcción protegido con N-tosilo, seguido por desprotección con NaOMe en THF : MeOH, a 110°C en la última etapa
⁴ sintetizado a partir del ejemplo 141 por alquilación con yoduro de metilo
⁵ sintetizado a partir del ejemplo 132 por alquilación con yoduro de metilo
⁶ sintetizado a partir del ejemplo 126 por alquilación con yoduro de metilo

Bloque de construcción K49: 2-(2-(bromometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol



a) 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil metanol

10 A una mezcla de (2-yodofenil) metanol [5159-41-1] (1,50 g, 6,41 mmoles), 1H-1,2,3-triazol (0,797 g, 11,54 mmoles), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina [68737-65-5] (0,091 g, 0,641 mmoles) y Cs₂CO₃ (3,76 g, 11,54 mmoles) en DMF (15 mL), se le añadió CuI (0,61 g, 3,20 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 min a 120 °C y 15 min a 160 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró para remover los sólidos. Se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de 10 % - 100 % de acetato de etilo / heptano) para producir el compuesto del título (1,46 g, 64 %). [RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (s, 2 H), 7,74 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,03, 1,25 Hz, 1 H), 7,52 (td, J = 7,53, 1,25 Hz, 1H), 7,44 (m, 1 H), 5,26 (t, J = 5,40 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 5,02 Hz, 2 H); LCMS Rt_A = 0,68, [M + H]⁺ = 176,1].

b) 2-(2-(bromometil) fenil)-2H-1,2,3-triazol

ES 2 459 496 T3

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μ M]	FLIPR hOx2R_ Ki [μ M]	Kd de enlazamiento de hOx1R Kd [μ M]	Kd de enlazamiento de hOx2R [μ M]
1	0,314	0,030	0,374	0,042
2	0,482	0,030	0,360	0,034
3	0,474	0,063	0,630	0,130
4	1,360	0,046	2,061	0,121
5	0,083	0,022	0,426	0,098
6	1,481	0,371	1,306	0,300
7	n.d.	n.d.	>10	9,870
8	1,222	0,399	2,326	0,585
9	0,904	0,035	2,350	0,413
10	0 ^a	1,067	3,355	0,439
11	2,455	0,126	> 10	0,755
12	n.d.	n.d.	> 10	6,101
13	0,365	0,035	0,776	0,062
14	0,948	0,112	1,378	0,211
15	1,381	0,155	1,395	0,288
16	1,193	0,113	n.d.	n.d.
17	1,723	0,247	n.d.	n.d.
18	3 ^a	0,782	n.d.	n.d.
19	12 ^a	0,495	n.d.	n.d.
20	0,945	0,205	n.d.	n.d.
21	1,760	0,213	3,279	0,211
22	0,518	0,051	1,318	0,059
23	2,739	0,280	4,481	1,094
24	n.d.	n.d.	>10	5,240
25	n.d.	n.d.	5,250	3,210
26	0,614	0,168	n.d.	n.d.
27	0,740	0,084	0,702	0,169
28	33 ^a	0,160	n.d.	n.d.
29	1,696	0,614	n.d.	n.d.
30	17 ^a	33 ^a	n.d.	n.d.
31	3,691	1,176	n.d.	n.d.
32	1,281	0,138	n.d.	n.d.
33	2,361	0,282	n.d.	n.d.
34	1,563	0,088	4,318	0,181
35	26 ^a	0,272	n.d.	n.d.
36	0,591	0,197	n.d.	n.d.
37	8 ^a	22 ^a	n.d.	n.d.
38	0,013	0,001	0,017	0,007
39	1,424	0,025	2,771	0,243
40	1,020	0,098	n.d.	n.d.
41	0,077	0,016	0,100 ^b	0,036 ^b
42	0,020	0,003	0,036 ^b	0,012 ^b
43	0,236	0,047	0,205	0,196
44	0,064	0,048	0,056	0,125
45	19 ^a	43 ^a	n.d.	n.d.
46	1,095	0,247	1,286	0,473
47	0,159	0,013	0,318	0,034
48	1,036	0,032	1,839	0,147
49	2,113	0,039	3,255	0,115
50	n.d.	n.d.	> 10 ^b	> 10 ^b
51	57 ^a	32 ^a	n.d.	n.d.
52	1,362	0,178	n.d.	n.d.
53	37 ^a	24 ^a	n.d.	n.d.
54	0,420	0,047	0,634 ^b	0,175 ^b
55	0,932	0,151	n.d.	n.d.
56	2,038	0,483	n.d.	n.d.
57	1,034	0,092	0,959 ^b	0,159 ^b

ES 2 459 496 T3

(continuación)

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μM]	FLIPR hOx2R_ Ki [μM]	Kd de enlazamiento de hOx1R Kd [μM]	Kd de enlazamiento de hOx2R [μM]
58	0,570	0,217	n.d.	n.d.
59	12 ^a	31 ^a	n.d.	n.d.
60	0,391	0,049	0,728	0,191
61	0,373	0,062	2,046	0,395
62	29 ^a	0,833	n.d.	n.d.
63	0,900	0,083	3,819	0,903
64	32 ^a	0,718	n.d.	n.d.
65	0,357	0,023	1,859	0,623
66	1,714	0,302	n.d.	n.d.
67	11 ^a	27 ^a	n.d.	n.d.
68	29 ^a	0,830	n.d.	n.d.
69	1,109	0,163	n.d.	n.d.
70	3,425	0,258	n.d.	n.d.
71	2,156	0,466	n.d.	n.d.
72	3,100	0,452	n.d.	n.d.
73	0,438	0,055	1,148	0,219
74	0,675	0,185	n.d.	n.d.
75	22 ^a	35 ^a	n.d.	n.d.
76	44 ^a	0,559	n.d.	n.d.
77	1,152	0,098	2,326	1,465
78	15 ^a	32 ^a	n.d.	n.d.
79	2,150	0,232	n.d.	n.d.
80	2,986	0,096	n.d.	n.d.
81	13 ^a	1,579	n.d.	n.d.
82	33 ^a	0,081	5,086	0,624
83	1,730	0,080	2,756	0,364
84	40 ^a	46 ^a	n.d.	n.d.
85	15 ^a	0,822	n.d.	n.d.
86	47 ^a	0,372	n.d.	n.d.
87	1,544	0,739	n.d.	n.d.
88	11 ^a	25 ^a	n.d.	n.d.
89	29 ^a	24 ^a	n.d.	n.d.
90	17 ^a	12 ^a	n.d.	n.d.
91	2,867	38 ^a	n.d.	n.d.
92	3,056	0,649	n.d.	n.d.
93	1,308	0,158	n.d.	n.d.
94	1,701	0,282	n.d.	n.d.
95	0,223	0,008	0,429	0,036
96	2,395	0,631	n.d.	n.d.
97	14 ^a	33 ^a	n.d.	n.d.
98	0,425	0,050	0,980	0,223
99	1,103	0,142	n.d.	n.d.
100	29 ^a	13 ^a	n.d.	n.d.
101	2,794	1,382	n.d.	n.d.
102	2,430	0,225	n.d.	n.d.
103	2,488	1,188	n.d.	n.d.
104	1,007	0,106	4,579	1,369
105	47 ^a	1,382	n.d.	n.d.
106	35 ^a	1,358	n.d.	n.d.
107	0,728	0,115	n.d.	n.d.
108	1,397	0,196	n.d.	n.d.
109	3,138	1,236	n.d.	n.d.
110	4,210	0,945	n.d.	n.d.
111	1,286	0,085	3,824	0,559
112	3,521	1,600	n.d.	n.d.
113	1,362	0,082	3,505	0,630
114	3,789	0,831	n.d.	n.d.

ES 2 459 496 T3

(continuación)

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μM]	FLIPR hOx2R_ Ki [μM]	Kd de enlazamiento de hOx1R Kd [μM]	Kd de enlazamiento de hOx2R [μM]
115	57 ^a	1,203	n.d.	n.d.
116	3,789	53 ^a	n.d.	n.d.
117	2,382	0,249	n.d.	n.d.
118	1,838	0,197	n.d.	n.d.
119	1,896	0,291	n.d.	n.d.
120	0,700	0,125	n.d.	n.d.
121	2,526	1,663	n.d.	n.d.
122	31 ^a	0,725	n.d.	n.d.
123	11 ^a	24 ^a	n.d.	n.d.
124	0,932	0,140	n.d.	n.d.
125	2,288	0,137	4,993	0,324
126	1,250	0,267	n.d.	n.d.
127	2,344	0,299	n.d.	n.d.
128	0,967	0,073	> 10	0,160
129	0,126	0,009	0,105	0,025
130	0,422	0,029	1,279	0,134
131	48 ^a	0,524	n.d.	n.d.
132	3,178	0,555	n.d.	n.d.
133	1,152	0,244	n.d.	n.d.
134	1,443	0,161	n.d.	n.d.
135	0,242	0,185	n.d.	n.d.
136	0,657	0,011	1,414 ^b	0,096 ^b
137	0,509	0,656	n.d.	n.d.
138	3,789	1,969	n.d.	n.d.
139	0,541	0,105	n.d.	n.d.
140	0,662	0,081	1,578	0,379
141	1,985	0,404	n.d.	n.d.
142	0,925	0,212	n.d.	n.d.
143	0,747	0,039	0,307	0,050
144	3,250	0,596	n.d.	n.d.
145	4,012	0,636	n.d.	n.d.
146	2 ^a	0,621	n.d.	n.d.
147	0,094	0,007	0,228	0,063
148	30 ^a	32 ^a	n.d.	n.d.
149	0,981	0,019	3,449	0,268
150	0,744	0,045	2,100	0,185
151	14 ^a	0,675	n.d.	n.d.
152	1,563	0,069	0,939	0,084
153	22 ^a	35 ^a	n.d.	n.d.
154	0,646	0,115	n.d.	n.d.
155	1,526	0,239	n.d.	n.d.
156	0,623	0,023	1,024	0,139
157	1,695	0,320	n.d.	n.d.
158	21 ^a	0,545	n.d.	n.d.
159	24 ^a	0,745	n.d.	n.d.
160	0,571	0,068	0,806	0,111
161	40 ^a	0,713	n.d.	n.d.
162	1,245	0,564	n.d.	n.d.
163	23 ^a	0,483	n.d.	n.d.
164	0,115	0,014	0,090	0,012
165	0,468	0,115	n.d.	n.d.
166	1,164	0,156	n.d.	n.d.
167	0,665	0,081	1,672	0,152
168	2,382	0,184	n.d.	n.d.
169	0,966	0,070	0,926	0,123
170	1,807	0,535	n.d.	n.d.
171	2,481	0,786	n.d.	n.d.

(continuación)

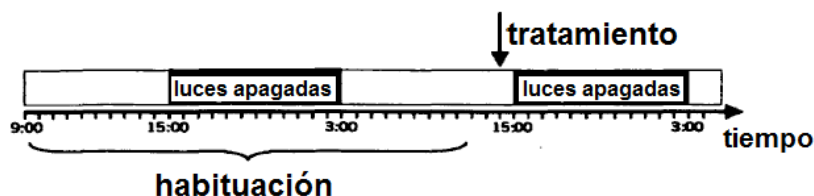
Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μM]	FLIPR hOx2R_ Ki [μM]	Kd de enlazamiento de hOx1R Kd [μM]	Kd de enlazamiento de hOx2R [μM]
172	14 ^a	20 ^a	n.d.	n.d.
173	1,391	0,343	n.d.	n.d.
174	0,259	0,032	0,143	0,041
175	< 10 ^a	12 ^a	n.d.	n.d.
176	< 10 ^a	< 10 ^a	n.d.	n.d.

n.d. = no determinado □
^a % del valor de inhibición medido a una concentración de 10 μM del compuesto de fórmula I,
^b se usó radioligando (^{125}I)orexina A en vez de [^3H]-SB649868 en el ensayo de enlazamiento.

- 5 En experimentos de competición, se incubaron los homogeneizados de células (150 μL) en amortiguador del ensayo (HEPES 10 mM, pH 7,5, 0,5 % (p / v) de albúmina de suero bovino, MgCl_2 5 mM, CaCl_2 1 mM, y Tween al 0,05 %) durante 1 h a temperatura ambiente con aproximadamente 100 pM del radioligando (^{125}I) orexina A, 2100 Ci / mmoles, 50 μL), y con diversas concentraciones de compuestos de la invención (50 μL) por triplicado; se determinó el enlazamiento no específico en presencia de orexina A (1 μM). Se terminaron las reacciones mediante filtración al vacío, 3 lavados de amortiguador de lavado enfriado con hielo (Tris-HCl pH 7,4 / 10 mM, con NaCl 154 mM). Los datos de competencia se expresan en la Tabla 2 como Kd [μM].

Comportamiento de actividad motora de interrupción del haz (BBM)

- 15 En la mañana (9:00 h) del día del experimento 1, los animales (ratones C75/BI6; Janvier, Francia) se colocan por separado en jaulas (tipo 3, sólo contienen aserrín, así como agua y comida a placer). Las jaulas se colocan en marcos equipados con rayos infrarrojos para registrar la actividad / inactividad de los ratones (Moti 4.25, TSE Systems, Alemania). Los primeros 1,5 días se utilizan para la habituación (ver figura). Cinco minutos antes de apagar las luces del segundo día, los animales (n = 6 / grupo) se tratan oralmente con vehículo, los compuestos o un control positivo (por ejemplo, almorexant 100 mg / kg). Luego, los animales permanecen en las jaulas para el siguiente período de apagado de luces y monitoreo de la actividad.



- 20 Análisis de datos: Los archivos de datos sin procesar se importan a Excel y para cada animal, se calculan los minutos que pasaron inactivos (sin interrupción del paso de luz dentro de este minuto) por hora. Esta medición también se "normaliza" para cada animal, es decir, el número de minutos que pasaron inactivos del día de habituación / vehículo se restan por cada hora de los minutos pasados en forma inactiva de la hora correspondiente del día de tratamiento. Los datos se expresan como la media \pm EEM (error estándar de la media) de estas puntuaciones de diferencia para cada hora, así como para las primeras cuatro horas después de la administración, el período de tiempo que es más sensible a los efectos de los compuestos para promover el sueño. El análisis estadístico de los datos se lleva a cabo con el software Systat 11. Dado que los datos se distribuyen en forma normal, se utilizaron el análisis de la varianza (ANOVA) con el tratamiento entre el factor del sujeto y la prueba de Dunnett para la comparación post-hoc por pares. Por otra parte, las pruebas t de Student se utilizan para comparaciones de un solo par.

Electroencefalografía del sueño (EEG del sueño):

- 35 El patrón de sueño de los ratones atados (ratones C75/BI6; Janvier, Francia), implantados crónicamente con electrodos para EEG cortical y un electrodo EMG (músculo del cuello), se obtuvo utilizando el módulo de puntuación para el roedor del software Somnologica. La actividad se controla con un sensor infrarrojo colocado en la parte superior de la jaula y las grabaciones de vídeo se recogen con una cámara día / noche y la luz infrarroja durante la fase de oscuridad (12 horas, las luces apagadas a las 15:00). Los ratones se aclimataron repetidamente para la configuración de grabación y durante un mínimo de 3 días antes de cada experimento. Todos los tratamientos ocurren 5 - 10 min antes de apagar las luces. En el Día 1 se manipulan los ratones y se introduce la sonda nasogástrica sin aplicación, en el Día 2 se aplica vehículo, en el Día 3 se aplica compuesto, y el Día 4 se aplica vehículo. Se saca la puntuación de 22 horas de grabaciones en períodos de 10 s y se determinan los minutos totales por hora en vigilia activa (vigilia con movimiento), vigilia tranquila, y sueño. Se analiza la significancia ($p < 0,05$) entre el vehículo y el compuesto con Systat12 mediante la prueba de Máxima Verosimilitud Restringida seguido de

análisis de comparación post hoc utilizando la prueba de Diferencias Menos Significativas de Fisher cuando o bien el tratamiento o la interacción entre el tratamiento y la hora tenían un $p < 0,05$.

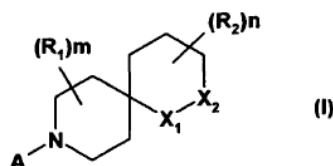
Resultados in vivo :

5 En el BBM, se aplicó el compuesto del ejemplo 1 a razón de 100 mg / kg por vía oral. El compuesto del ejemplo 1 indujo inactividad hasta por 6 - 7 horas (de 15 a 22 minutos / hora en las primeras 3 horas vs los controles); típicamente el almoxant en concentración de 100 mg / kg induce inactividad durante las primeras 5 - 7 horas (de 18 - 21 minutos / hora en las 3 primeras horas).

10 En la EEG del sueño, el compuesto del ejemplo 1 (100 mg / kg por vía oral) redujo la vigilia activa y aumentó el sueño hasta en 7 horas (de 7 - 16 minutos / horas vs los controles), mientras que el compuesto tenía efectos mínimos sobre la vigilia tranquila. Típicamente, el almoxant en concentración de 100 mg / kg por vía oral reduce la vigilia activa y aumenta el sueño por las primeras 5 - 6 horas (de 9 - 16 minutos / hora), sin un efecto notable en la vigilia tranquila.

Las siguientes son otras formas de realización que se describen en la presente invención:

Forma de realización 1: Un compuesto de la fórmula (I)



15

donde

20 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

25 cada R_3 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno, y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R_4 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

30 cada R_4 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, o dos R_4 en el mismo átomo del anillo ambos son oxo;

o A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A_1 y en el que el sistema anular puede estar sustituido además una vez o más de una vez por R_5 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

35 A_1 es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

40 cada uno de R_5 o R_6 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , o halogenalcoxi C_{1-6} ;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada uno de R₁ o R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, o halogenalcoxi C₁₋₆;

-X₁- es -C(O)- y -X₂- es -N(L-B)-;

5 o -X₁- es -N(L-B)- y -X₂- es -C(O)-;

L es -C(R₇)₂-;

cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄);

10 B es un sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

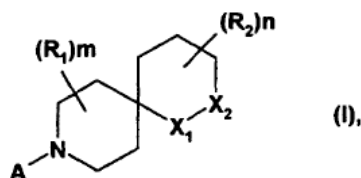
15 cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ - alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₄ - alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₄)amino - alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, halogenalqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halogenalquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ - alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, halógeno, hidroxilo, ciano, amino o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular pueden estar unido directamente a un sistema anular B o a través de un alqueno C₁₋₄, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

25 o dos R₈ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez con R₉, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

30 y en donde cada R₉ es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆, o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

en forma libre o en forma de sal.

Forma de realización 2: Un compuesto de fórmula I



35 donde

A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

40

cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en

donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno, y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₄, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

5 cada R₄ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, o dos R₄ en el mismo átomo del anillo ambos son oxo;

10 o A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A1 y en el que el sistema anular puede estar sustituido además una vez o más de una vez por R₅, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

15 A1 es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada uno de R₅ o R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, o halogenalcoxi C₁₋₆;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

20 cada uno de R₁ o R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, o halogenalcoxi C₁₋₆;

-X₁- es -C(O)- y -X₂- es -N(L-B)-;

o -X₁- es -N(L-B)- y -X₂- es -C(O)-;

L es -C(R₇)₂-;

25 cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄);

30 B es un sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

35 cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

40 o dos R₈ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez con R₉, y en la que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada R₉ es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆, o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

45

en forma libre o en forma de sal.

Forma de realización 3: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1 o 2, en el que -X₁- es -C(O)- y -

X₂- es -N(L-B)-.

5 Forma de realización 4: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 o 3 en el que A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y m y n son ambos 0.

10 Forma de realización 5: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en la que L es -CH₂-; B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

15 Forma de realización 6: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1, en el que -X₁- es -N(L-B)- y -X₂- es -C(O)-.

20 Forma de realización 7: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización 6, en el que A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; m y n son ambos 0; L es -CH₂-, y B es sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y de azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

Forma de realización 8: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en el que B es indol-3-ilo que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{8a}, en el que un sustituyente en el nitrógeno del indol-3-ilo puede no ser halógeno, y cada uno de R_{8a} es independientemente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆ o halógeno.

30 Forma de realización 9: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en el que B es sistema anular aromático monocíclico de seis miembros que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b}, y en el que el sistema anular puede estar adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por R_{8c};

35 R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y

cada R_{8c} es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano.

40 Forma de realización 10: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1 o 2 que se selecciona entre el grupo que consiste de

2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (naftalen-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

45 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (3-(piridin-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2-bencil-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (naftalen-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d][1,3]dioxol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d][1,3]dioxol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2-bencil-2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (3-(trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (3,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,3-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,3-dimetoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (quinolin-8-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (bifenil-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (2- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (4- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona; 2- (3-clorobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (3-clorobencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-clorobencil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((5- (4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilquinolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirrol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- (2- (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 5 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((2-metoxipiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-3-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- bencil-9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (isoquinolin-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-morfolinopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-morfolinobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- (piridin-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(pirazin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-benzo [d][1,2,3-triazol-1-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (piridin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((2-metilpiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-5-m-toliltiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((2-bromopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (3-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (1- (1H-indol-3-il)etil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-2H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-cloropiridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(metoximetil)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (4- (1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((6-cloro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metilisoxazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 3- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 2- (isoquinolin-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- fluoro-5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 2- ((5-feniloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 4- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)quinolin-2(1H)- ona;
- 30 2- ((6-metilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 4- fluoro-3-((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)picolinonitrilo
- 2- (4- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- (2-fluoro-3-metoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3-metilisoxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((1-metil-1H-indazol-7-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (4- (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1- (3-metoxifenil)-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1- (2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metil-2- (tiazol-4-il)oxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (furan-3-il)-5-metiloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((2,2,8-trimetil-4H-[1,3]dioxino[4,5-c]piridin-5-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4-metil-2-feniloxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-fluoro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 2- (5-metil-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (indolin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((4- (1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (2-metil-5- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- bencil-9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 10 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (6-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-metilbenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 15 2- ((1-metil-1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metilindolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[3,2-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- (3-(5-metiloxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (oxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (furan-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-metilbenzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilftalazin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 9- (6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-2- ((1H-indol-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metoxi-1 H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5- (tiazol-2-il)piridin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (isoquinolin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilquinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-fenilpirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (piridin-4-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[4,3-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinazolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (3-metilquinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (4-fluorofenil)tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metil-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona y
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona.

Forma de realización 11: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 12: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 10 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Forma de realización 13: Una combinación de la realización 12, en la que dicha combinación es una combinación farmacéutica.

Forma de realización 14: Un método de inhibición de la actividad del receptor de orexina en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10.

Forma de realización 15: Un método de tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10.

Forma de realización 16: Un método de acuerdo con la realización 14 o 15, en el que el compuesto se selecciona de

- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (naftalen-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 35 2- ((2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (3-(piridin-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2-bencil-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (naftalen-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d][1,3]dioxol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- (benzo [d][1,3]dioxol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2-bencil-2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 9- (quinoxalin-2-il)-2- (3-(trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,3-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,3-dimetoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (2-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (quinolin-8-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (bifenil-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (2- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 9- (quinoxalin-2-il)-2- (4- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-clorobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (3-clorobencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- (3-clorobencil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilquinolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (3-(1H-pirrol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 5 2- (2- (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 10 1- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((2-metoxipiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-3-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- bencil-9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- (3-(piridin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (isoquinolin-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-morfolinopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- (3-morfolinobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (piridin-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (3-(pirazin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-benzo [d][1,2,3-triazol-1-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (piridin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilpiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((2-metil-5-m-toliltiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-bromopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (3-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (1- (1H-indol-3-il)etil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-2H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-cloropiridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(metoximetil)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (4- (1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-cloro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metilisoxazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 3- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzoniitrilo
- 2- (isoquinolin-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- fluoro-5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzoniitrilo

- 2- ((5-feniloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 4- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)quinolin-2(1H)- ona;
- 2- ((6-metilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 4- fluoro-3-((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)picolinonitrilo
- 2- (4- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-fluoro-3-metoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3-metilisoxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-7-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (4- (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1- (3-metoxifenil)-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1- (2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((5-metil-2- (tiazol-4-il)oxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (furan-3-il)-5-metiloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((2,2,8-trimetil-4H-[1,3]dioxino[4,5-c]piridin-5-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((4-metil-2-feniloxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-fluoro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo

- 2- (5-metil-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (indolin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4- (1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-metil-5- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 1- bencil-9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 15 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (6-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-metilbenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 20 2- ((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metilindolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[3,2-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(5-metiloxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- (2- (oxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (furan-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-metilbenzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilftalazin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-2- ((1H-indol-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metoxi-1 H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5- (tiazol-2-il)piridin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (isoquinolin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilquinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-fenilpirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (piridin-4-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[4,3-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinazolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (3-metilquinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (4-fluorofenil)tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metil-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona y
- 20 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona.

Forma de realización 17: Un método de cualquiera de las realizaciones 14 a 16, en el que dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona de trastornos del sueño, trastornos relacionados con la alimentación, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de salud mental o la enfermedad de Alzheimer.

- 25 Forma de realización 18: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, para uso como un medicamento.

Forma de realización 19: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina.

- 30 Forma de realización 20: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto que se caracteriza por una actividad anormal de los receptores de orexina.

Forma de realización 21: Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 19 o 20, en el que el tratamiento de un trastorno o enfermedad se selecciona de entre los trastornos del sueño, trastornos de alimentación, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de salud mental o enfermedad de Alzheimer.

- 35 Forma de realización 22: El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina.

Forma de realización 23: El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto que se caracteriza por una actividad anormal de los receptores de orexina.

5 Forma de realización 24: El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina.

Forma de realización 25: El uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 22 a 24, en el que dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona a partir de trastornos del sueño, trastornos de alimentación, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de salud mental o la enfermedad de Alzheimer.

10 Forma de realización 26: Composición farmacéutica para tratar un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por receptores de orexina que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 como ingrediente activo.

15 Forma de realización 27: Una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 25, en el que dicho trastorno o dicha enfermedad se seleccionan entre trastornos del sueño, trastornos de alimentación, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de salud mental o la enfermedad de Alzheimer.

Forma de realización 28: Una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 25 o 26, en la que dicho compuesto se seleccionado de

2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (naftalen-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

20 2- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- ((2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (3-(piridin-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2-bencil-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (naftalen-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

25 2- (benzo [d][1,3]dioxol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (benzo [d][1,3]dioxol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2-bencil-2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

30 2- ((2-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

9- (quinoxalin-2-il)-2- (3-(trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (3-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (3,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (2,3-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

35 2- (2,3-dimetoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- (2-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (quinolin-8-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (bifenil-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (2- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 9- (quinoxalin-2-il)-2- (4- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-clorobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (3-clorobencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (3-clorobencil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilquinolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirrol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 20 2- (2- (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 25 1- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((2-metoxipiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-3-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- bencil-9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- (3-(piridin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (isoquinolin-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-morfolinopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (3-morfolinobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (piridin-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(pirazin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-benzo [d][1,2,3-triazol-1-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (piridin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilpiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((2-metil-5-m-toliltiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-bromopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- (1- (1H-indol-3-il)etil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-2H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-cloropiridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (3-(metoximetil)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (4- (1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-cloro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metilisoxazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 3- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 2- (isoquinolin-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- fluoro-5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 2- ((5-feniloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 4- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)quinolin-2(1H)- ona;
- 2- ((6-metilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 4- fluoro-3-((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)picolinonitrilo
- 2- (4- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-fluoro-3-metoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- (3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3-metilisoxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-7-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (4- (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1- (3-metoxifenil)-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1- (2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((5-metil-2- (tiazol-4-il)oxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (furan-3-il)-5-metiloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((2,2,8-trimetil-4H-[1,3]dioxino[4,5-c]piridin-5-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((4-metil-2-feniloxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-fluoro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 2- (5-metil-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (indolin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4- (1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-metil-5- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 1- bencil-9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 30 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (6-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;

- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-metilbenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 5 2- ((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metilindolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[3,2-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(5-metiloxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (2- (oxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (furan-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-metilbenzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilftalazin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-2- ((1H-indol-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metoxi-1 H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5- (tiazol-2-il)piridin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (isoquinolin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilquinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-fenilpirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (piridin-4-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[4,3-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinazolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (3-metilquinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

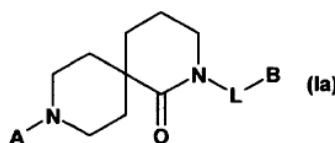
2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (4-fluorofenil)tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metil-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona y

5 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona.

Forma de realización 29: Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula (Ia)



donde

10 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

15 cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno, y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₄, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

20 cada R₄ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, o dos R₄ en el mismo átomo del anillo ambos son oxo;

25 o A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A1 y en el que el sistema anular puede estar sustituido además una vez o más de una vez por R₅, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

30 A1 es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada uno de R₅ o R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, o halogenalcoxi C₁₋₆;

L es -C(R₇)₂;

35 cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₄);

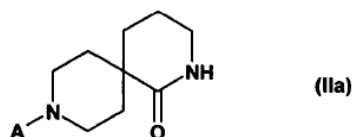
40 B es un sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

5 cada R₈ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, halogenalqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, helogenalquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, halógeno, hidroxí, ciano, amino o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular pueden estar unido directamente a un sistema anular B o a través de un alqueno C₁₋₄, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

15 o dos R₈ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez con R₉, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₉ es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆, o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

en forma libre o en forma de sal.

20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa



en forma libre o en forma de sal;

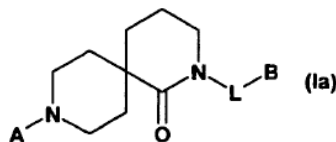
en la que A es como se define bajo la fórmula Ia, con un compuesto de fórmula IIIa,



25 en forma libre o en forma de sal;

en la que B y L se definen bajo la fórmula Ia y Hal es un átomo de halógeno en presencia de una base fuerte y un disolvente adecuado.

Forma de realización 30: Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula (Ia)



30 donde

35 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

40 cada R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno, y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₄, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

cada R_4 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, o dos R_4 en el mismo átomo del anillo ambos son oxo;

5 o A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A1 y en el que el sistema anular puede estar sustituido además una vez o más de una vez por R_5 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

10 A1 es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada uno de R_5 o R_6 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , o halogenalcoxi C_{1-6} ;

15 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada uno de R_1 o R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , o halogenalcoxi C_{1-6} ;

- X_1 - es -C(O)- y - X_2 - es -N(L-B)-;

20 o - X_1 - es -N(L-B)- y - X_2 - es -C(O)-;

L es -C(R_7)₂-;

cada R_7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4});

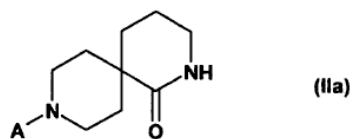
25 B es un sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

30 cada R_8 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

40 o dos R_8 en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez con R_9 , y en la que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada R_9 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6} , o dos R_9 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

en forma libre o en forma de sal.

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ila



en forma libre o en forma de sal;

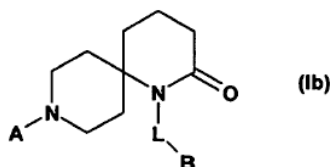
en la que A es como se define bajo la fórmula Ia, con un compuesto de fórmula IIIa,



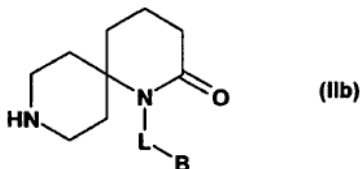
5 en forma libre o en forma de sal;

en la que B y L se definen bajo la fórmula Ia y Hal es un átomo de halógeno en presencia de una base fuerte y un disolvente adecuado.

Forma de realización 31: Un proceso para la producción de compuestos de fórmula (Ib),



10 en la que A, B y L son como se definen en las formas de realización 28 o 29, en forma libre o en forma de sal;
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIb



en forma libre o en forma de sal;

con un compuesto de fórmula Va

15 A-Hal (Va)

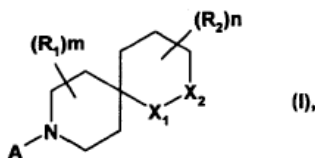
en forma libre o en forma de sal;

en la que A es como se define bajo la fórmula Ib y Hal es un átomo de halógeno, en presencia de una base y un disolvente adecuado.

20 Forma de realización 32: Un proceso de fabricación de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) que se selecciona a partir de un ejemplo de trabajo de la sección experimental de esta solicitud, que comprende los reactivos, disolventes, temperaturas, tiempo de reacción como se divulga en un ejemplo de trabajo correspondiente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



donde

- 5 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;
- 10 cada R_3 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno, y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R_4 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;
- 15 cada R_4 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, o dos R_4 en el mismo átomo del anillo ambos son oxo;
- o A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A1 y en el que el sistema anular puede estar sustituido además una vez o más de una vez por R_5 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;
- 20 A1 es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;
- 25 cada uno de R_5 o R_6 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , o halogenalcoxi C_{1-6} ;
- 30 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- cada uno de R_1 o R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , o halogenalcoxi C_{1-6} ;
- X_1 - es -C(O)- y - X_2 - es -N(L-B)-;
- 35 o - X_1 - es -N(L-B)- y - X_2 - es -C(O)-;
- L es -C(R_7)₂-;
- cada R_7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4});
- 40 B es un sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular

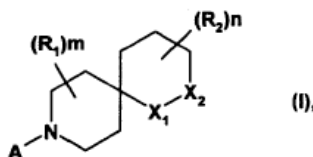
puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

5 cada R_8 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} - alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-4})amino - alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , halogenalquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halogenalquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} - alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, halógeno, hidroxilo, ciano, amino o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular pueden estar unido directamente a un sistema anular B o a través de un alquileo C_{1-4} , y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

15 o dos R_8 en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez con R_9 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R_9 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6} , o dos R_9 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

en forma libre o en forma de sal.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,



donde

25 A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

30 cada R_3 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno, y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R_4 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

cada R_4 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, o dos R_4 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

40 o A es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular está sustituido por A1 y en el que el sistema anular puede estar sustituido además una vez o más de una vez por R_5 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede que no sea halógeno;

45 A1 es un sistema anular aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

cada uno de R_5 o R_6 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , o halogenalcoxi C_{1-6} ;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 5 cada uno de R_1 o R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6} , o halogenalcoxi C_{1-6} ;

$-X_1-$ es $-C(O)-$ y $-X_2-$ es $-N(L-B)-$;

o $-X_1-$ es $-N(L-B)-$ y $-X_2-$ es $-C(O)-$;

L es $-C(R_7)_2-$;

- 10 cada R_7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4});

B es un sistema anular aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

- 15

cada R_8 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema anular monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, no aromático saturado o insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde cada sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno;

- 20

o dos R_8 en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema anular no aromático insaturado condensado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez con R_9 , y en la que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada R_9 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6} , o dos R_9 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

- 25
30

en forma libre o en forma de sal.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el cual $-X_1-$ es $-C(O)-$ y $-X_2-$ es $-N(L-B)-$.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y m y n son ambos 0.

- 35

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual L es $-CH_2-$; y B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.

- 40

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el cual $-X_1-$ es $-N(L-B)-$ y $-X_2-$ es $-C(O)-$.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual A es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más

- de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y m y n son ambos 0; L es $-CH_2-$; y B es un sistema anular aromático bicíclico condensado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema anular puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno.
- 5
8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual B es indol-3-ilo que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{8a} , en donde un sustituyente en el nitrógeno del indol-3-ilo puede no ser halógeno; y cada uno de R_{8a} es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} o halógeno.
- 10
9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual B es un sistema anular aromático monocíclico de seis miembros que puede contener de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que el sistema anular está sustituido una vez por R_{8b} , y en el que el sistema anular puede estar sustituido adicionalmente una vez o más de una vez por R_{8c} ;
- 15
- R_{8b} es un sistema anular aromático monocíclico de cinco miembros, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el sistema anular puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano, y en el que un sustituyente sobre un nitrógeno en un sistema anular heterocíclico puede no ser halógeno; y
- 20
- cada R_{8c} es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano.
10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25
- 2- (naftalen-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2-bencil-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30
- 2- (naftalen-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d][1,3]dioxol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d][1,3]dioxol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2-bencil-2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 35
- 9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (naftalen-1-ilmetil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (3-(trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 40
- 2- (2,3-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- (2,3-dimetoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-metilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (quinolin-8-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- (bifenil-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (2- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- (4- (trifluorometil)bencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (3-clorobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-2- (3-clorobencil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-clorobencil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilquinolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirrol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- (2- (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- (2,5-dimetilbencil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 25 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (benzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1-metil-1H-indol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((2-metoxipiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-3-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- bencil-9- (1-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (benzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (isoquinolin-5-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-morfolinopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(piridin-4-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-morfolinobencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- (piridin-2-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(pirazin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-benzo [d][1,2,3-triazol-1-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- (piridin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilpiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-5-m-toliltiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((2-bromopiridin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5- (3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (1- (1H-indol-3-il)etil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-2H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- (benzo [c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((6-cloropiridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(metoximetil)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (4- (1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-5-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- ((6-cloro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metilisoxazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 3- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 2- (isoquinolin-1-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- fluoro-5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 2- ((5-feniloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 4- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)quinolin-2(1H)- ona;
- 20 2- ((6-metilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 4- fluoro-3-((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonnitrilo
- 5- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)picolinonitrilo
- 2- (4- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- (2-fluoro-3-metoxibencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((3-metilisoxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((1-metil-1H-indazol-7-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((1-metil-1H-indazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (4- (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1- (3-metoxifenil)-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1- (2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (benzo [c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((5-metil-2- (tiazol-4-il)oxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2- (furan-3-il)-5-metiloxazol-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 9- (quinoxalin-2-il)-2- ((2,2,8-trimetil-4H-[1,3]dioxino[4,5-c]piridin-5-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-bencil-1H-imidazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((4-metil-2-feniloxazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((6-fluoro-4H-benzo [d][1,3]dioxin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-5-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-oxo-9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-2-il)metil)benzonitrilo
- 2- (5-metil-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (indolin-4-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((4- (1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2-metil-5- (2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((2-metil-1H-indol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- bencil-9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- (benzo [d]isoxazol-3-ilmetil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 30 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;

- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (6-clorobenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-indol-4-il)metil) -9- (5-metilbenzo [d]oxazol-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 1- ((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 5 2- ((1-metil-1H-indazol-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 1- ((1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il)-1,9-diazaespiro [5.5] undecan-2- ona;
- 2- ((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-8-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1-metilindolin-4-il)metil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[3,2-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 10 2- (3-(5-metiloxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (oxazol-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (furan-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- (2- (pirimidin-2-il)bencil) -9- (quinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 15 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-metilbenzo [d]tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-fenilpirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (furo[3,2-c]piridin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 20 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilftalazin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 9- (6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-2- ((1H-indol-3-il)metil) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metoxi-1 H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5- (tiazol-2-il)piridin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 25 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (isoquinolin-1-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-metil-1H-benzo [d]imidazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metilquinolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (6-fenilpirimidin-4-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (piridin-4-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 30 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (pirido[4,3-b]pirazin-7-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;

- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (quinazolin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (3-metilquinoxalin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 5 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (4-fluorofenil)tiazol-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona;
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4-metil-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona y
- 2- ((1H-indol-3-il)metil) -9- (4- (1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il) -2,9- diazaespiro [5.5] undecan-1- ona.
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 10 12. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más agentes terapéuticamente activos.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediados por receptores de orexina.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como un medicamento.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediados por receptores de orexina, en donde dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona de trastornos del sueño, trastornos en la alimentación, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de salud mental o enfermedad de Alzheimer.